

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

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine Chemical Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии

16(3)

2021

www.finechem-mirea.ru





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

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine
Chemical
Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов
на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы
в химической технологии

Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
Том 16, № 3, 2021

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 16, No. 3, 2021

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3>
www.finechem-mirea.ru

Научно-технический рецензируемый журнал «Тонкие химические технологии» освещает современные достижения фундаментальных и прикладных исследований в области тонких химических технологий, включая теоретические основы химической технологии, химию и технологию лекарственных препаратов и биологически активных соединений, органических веществ и неорганических материалов, синтез и переработку полимеров и композитов на их основе, аналитические и математические методы и информационные системы в химии и химической технологии.

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: один раз в два месяца.
Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался
под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ.**

Индексируется:

DOAJ, Chemical Abstracts,
РИНЦ (Science Index), RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Главный редактор:

Фролкова Алла Константиновна – д.т.н., профессор, МИРЭА –
Российский технологический университет, Москва, Российская
Федерация. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018,
<http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova_a@mirea.ru

Заместитель главного редактора:

Фомичёв Валерий Вячеславович – д.х.н., профессор,
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва,
Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
fomichev@mirea.ru

Редакция:

Зав. редакцией	к.т.н. Г.Д. Середина
Научные редакторы	д.х.н., проф. Т.М. Буслаева д.х.н., проф. А.А. Ищенко д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко д.т.н., проф. А.В. Марков д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников д.х.н., проф. В.А. Тверской
Компьютерная верстка	Л.Г. Семерня

119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: seredina@mirea.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г.
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информаци-
онных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

The peer-reviewed scientific and technical journal Fine Chemical Technologies highlights the modern achievements of fundamental and applied research in the field of fine chemical technologies, including theoretical bases of chemical technology, chemistry and technology of medicinal compounds and biologically active substances, organic substances and inorganic materials, synthesis and processing of polymers and polymeric composites, analytical and mathematical methods and information systems in chemistry and chemical technology.

Founder and Publisher

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

“MIREA – Russian Technological University”
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Publication frequency: bimonthly.
The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT
until 2015 (ISSN 1819-1487).

**The journal is included into the List of peer-reviewed science
press of the State Commission for Academic Degrees
and Titles of the Russian Federation.**

The journal is indexed:

DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Editor-in-Chief:

Alla K. Frolkova – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian
Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus
Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018,
<http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova_a@mirea.ru

Deputy Editor-in-Chief:

Valery V. Fomichev – Dr. Sci. (Chem.), Professor,
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian
Federation. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
fomichev@mirea.ru

Editorial staff:

Managing Editor	Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina
Science editors	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Korniyushko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy
Desktop publishing	Larisa G. Semernya

86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russian Federation.
Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: seredina@mirea.ru

Registration Certificate ПИ № ФС 77-74580, issued on December 14, 2018
by the Federal Service for Supervision of Communications, Information
Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of *Pressa Rossii*: **36924**

Редакционная коллегия

Абишева Зинеш Садыровна – академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, <https://orcid.org/0000-0002-0957-5594>, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Жижин Константин Юрьевич – член-корр. Российской академии наук (РАН), д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Иванов Игорь Владимирович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Кардона Карлос Ариэль – PhD, профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, президент Ивановского государственного химико-технологического университета, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Крутько Эльвира Тихоновна – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Мирошников Анатолий Иванович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пушкинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Музафаров Азиз Мансурович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Editorial Board

Zinesh S. Abisheva – Academician at the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, <https://orcid.org/0000-0002-0957-5594>, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Konstantin Yu. Zhizhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Igor V. Ivanov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Oskar I. Koifman – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Elvira T. Krut'ko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Anatolii I. Miroshnikov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Aziz M. Muzafarov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Новаков Иван Александрович – академик РАН, д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Озерин Александр Никифорович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Пакканен Тапани – PhD, профессор, Департамент химии, Университет Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия.
Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Помбейро Армандо – академик Академии наук Лиссабона, PhD, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия.
Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Пышный Дмитрий Владимирович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Сигов Александр Сергеевич – академик РАН, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тойкка Александр Матвеевич – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.
Scopus Author ID 6603464176, Researcher ID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Трохимчук Анджеј – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша.
Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Цивадзе Аслан Юсупович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

Ivan A. Novakov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation.
Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Alexander N. Ozerin – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Tapani A. Pakkanen – PhD, Professor, Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland.
Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Armando J.L. Pombeiro – Academician at the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, President of the Center for Structural Chemistry of the Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal.
Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation.
Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Alexander S. Sigov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Alexander M. Toikka – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.
Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Andrzej W. Trochimczuk – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland.
Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Aslan Yu. Tsivadze – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**Теоретические основы
химической технологии**

*Елеев Ю.А., Богоявленская Ю.С., Глухан Е.Н.,
Головков В.Ф., Афанасьев В.В.*

Разработка процесса инкапсуляции токсичных
отходов и опасных химических веществ
в псевдооживленном слое 199

*Клаузнер П.С., Рудаков Д.Г., Анохина Е.А.,
Тимошенко А.В.*

Оптимальные режимы бокового отбора
в системах экстрактивной ректификации 213
с тепловым насосом при разделении смеси
аллиловый спирт–аллилацетат
с бутилпропионатом

**Химия и технология лекарственных
препаратов и биологически
активных соединений**

*Клочихина Е.С., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е.,
Лапа С.А., Чудинов А.В.*

Особенности оптимизации мультипраймерной
ПЦР для выявления возбудителей инфекционной
пневмонии человека 225

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

*Eleev Yu.A., Bogoyavlenskaya Yu.S., Glukhan E.N.,
Golovkov V.F., Afanasiev V.V.*

Development of an encapsulation process
for toxic waste and hazardous chemicals
in a fluidized bed

*Klauzner P.S., Rudakov D.G., Anokhina E.A.,
Timoshenko A.V.*

Optimal modes of side-section flow
in heat-pump-assisted extractive
distillation systems for separating
allyl alcohol–allyl acetate mixtures
with butyl propionate

**Chemistry and Technology
of Medicinal Compounds
and Biologically Active Substances**

*Klochikhina E.S., Shershov V.E., Kuznetsova V.E.,
Lapa S.A., Chudinov A.V.*

Specificities of multi-primer polymerase
chain reaction optimization for the detection
of infectious pneumonia agents in human

Le T.M., Nguyen Ch.D.P., Ha A.C.
Combination of *Phyllanthus amarus*
Schum. & Thonn. and *Gymnema sylvestre* R. Br.
for treatment of diabetes and its long-term
complications

**Синтез и переработка полимеров
и композитов на их основе**

*Корыпаева В.В., Буканова Е.Ф., Еськова Е.В.,
Сохранева В.А.*
Стабилизация косметических композиций
комбинированными эмульгаторами

**Математические методы и информационные
системы в химической технологии**

*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

232

Le T.M., Nguyen Ch.D.P., Ha A.C.
Combination of *Phyllanthus amarus*
Schum. & Thonn. and *Gymnema sylvestre* R. Br.
for treatment of diabetes and its long-term
complications

**Synthesis and Processing of Polymers
and Polymeric Composites**

*Korypaeva V.V., Bukanova E.F., Eskova E.V.,
Sokhraneva V.A.*
Stabilisation of cosmetic compositions
using combined emulsifiers

241

**Mathematics Methods and Information
Systems in Chemical Technology**

*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

252

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-199-212>



УДК 66.096.5-932.2

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Разработка процесса инкапсуляции токсичных отходов и опасных химических веществ в псевдооживленном слое

Ю.А. Елеев[@], Ю.С. Богоявленская, Е.Н. Глухан, В.Ф. Головков, В.В. Афанасьев

Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии,
Москва, 111024 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: 2553215@gmail.com, dir@gosniokht.ru

Аннотация

Цели. Исследование процесса инкапсуляции в условиях псевдооживленного слоя жидких и твердых токсичных отходов, содержащих химические вещества 1–3 классов опасности.

Методы. Для исследований в качестве затравочного материала использовался грунт, загрязненный гексахлорбензолом и гексахлорциклогексаном. Инкапсулянт выступал церезин, который при температуре 135 °С распылялся в псевдооживленный слой через пневматическую форсунку. Эксперименты осуществлялись на модифицированной лабораторной установке GLATT AGT-150. Перед распылением церезина в грунт через пневматические форсунки вводились связующие – плавы высокотемпературного каменноугольного пека и сточные воды, содержащие соли натрия, мышьяка, а также оксиды тяжелых металлов.

Результаты. Показано, что механизм гранулообразования носит смешанный характер. Связывание исходных частиц загрязненного грунта осуществляется как пеком, так и за счет высаливания. При этом полости в агломерате частично заполняются отложениями солей, что увеличивает прочность и целостность структуры конечного продукта. Установлены диапазоны значений управляющих параметров процесса, при которых в слое отсутствовала нежелательная агломерация, а пылеобразование не превышало 5%. При отношении массы слоя частиц (гранул) к массе поданного церезина, равном единице, получен влагустойчивый сыпучий пригодный для транспортировки и длительного хранения продукт 5 класса опасности. Средние диаметры исходных частиц и капсулированных гранул соответственно составляют 0.5 мм и 1.5 мм.

Выводы. Выполненные исследования показали принципиальную возможность проведения в одном аппарате процесса сушки-грануляции-капсулирования токсичных отходов и опасных химических веществ 1–3 классов опасности с образованием сыпучего продукта 5 класса опасности, обладающего влагустойчивостью, а также пригодного для транспортировки и длительного хранения. Полученные результаты могут быть использованы при разработке промышленного крупнотоннажного процесса инкапсуляции отходов 1–3 классов опасности.

Ключевые слова: стойкие органические загрязнители, тяжелые металлы, токсичные отходы, сточные воды, инкапсуляция, каменноугольный пек, церезин

Для цитирования: Елеев Ю.А., Богоявленская Ю.С., Глухан Е.Н., Головков В.Ф., Афанасьев В.В. Разработка процесса инкапсуляции токсичных отходов и опасных химических веществ в псевдооживленном слое. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(3):199–212. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-199-212>

RESEARCH ARTICLE

Development of an encapsulation process for toxic waste and hazardous chemicals in a fluidized bed

Yuri A. Eleev[@], Yulia S. Bogoyavlenskaya, Elena N. Glukhan, Vladimir F. Golovkov, Vladimir V. Afanasiev

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, 111024 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: 2553215@gmail.com, dir@gosniiokht.ru

Abstract

Objectives. This paper presents research results on the encapsulation of a fluidized bed of liquid and solid toxic waste containing chemicals with a hazard class of 1–3.

Methods. Soils contaminated with hexachlorobenzene and hexachlorocyclohexane were used as the seed material. Ceresin was selected as the encapsulant, which was sprayed onto the fluidized bed through a pneumatic nozzle at a temperature of 135°C. Before the spraying of the ceresin, binders were introduced into the fluidized bed of the seed material through pneumatic nozzles in the form of a melt of high-temperature coal-tar pitch and wastewater containing sodium and arsenic salts as well as heavy metal oxides. The experiments were carried out using a modified GLATT AGT-150 laboratory unit.

Results. The results demonstrate that the mechanism for granule formation is a mixed mechanism. The binding of the seed material is carried out by both the pitch and salting out. In this case, the cavities in the agglomerates are partially filled with salt deposits, which increases the strength and integrity of the final product's structure. Ranges for the process parameter values were established at the point at which there was no unwanted agglomeration in the fluidized bed, and dust formation did not exceed 5%. When the ratio of the bed mass to the mass of ceresin is equal to unity, a moisture-resistant free-flowing product of hazard class 5 is obtained, which is suitable for transportation and long-term storage. The average diameters of the initial particles and encapsulated granules were 0.5 and 1.5 mm, respectively.

Conclusions. The present study demonstrates a potential process for the granulation-encapsulation of toxic waste and hazardous substances with a hazard class of 1–3 in a single fluid-bed apparatus, resulting in the formation of a moisture-resistant hazard class-5 granular product suitable for transportation and long-term storage. The results obtained can be used in the development of an industrial large-scale process for encapsulating waste of hazard classes 1–3.

Keywords: persistent organic pollutants, heavy metals, toxic wastes, wastewater, encapsulation, coal-tar pitch, ceresin

For citation: Eleev Yu.A., Bogoyavlenskaya Yu.S., Glukhan E.N., Golovkov V.F., Afanasiev V.V. Development of an encapsulation process for toxic waste and hazardous chemicals in a fluidized bed. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):199–212 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-199-212>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, только по официальным данным Минприроды, в России насчитывается более 200 объектов накопленного экологического ущерба, представляющих собой места хранения/захоронения токсичных веществ, в том числе 1–2 классов опасности (в частности, стойкие органические загрязнители – СОЗ), суммарный объем исчисляется миллионами тонн. Также известно о многочисленных несанкционированных свалках и захоронениях промышленных отходов^{1,2}.

Для целей уничтожения токсичных веществ 1–2 классов опасности наибольшую мировую популярность снискал метод термического высокотемпературного обезвреживания. Несмотря на высокую эффективность способа, его главным недостатком является необходимость организации дорогостоящей системы газоочистки. Одновременно приходится решать сопутствующую этому способу проблему утилизации сточных вод [1, 2].

На региональном уровне, как правило, рассматриваемыми вариантами приведения относительно небольших свалок токсичных веществ/отходов в безопасное состояние являются либо организация полигона захоронения соответствующего класса опасности в непосредственной близости от свалки, либо перемещение опасных химических веществ/отходов в специализированную организацию для их дальнейшей переработки, утилизации или захоронения.

Основной задачей, как при длительном хранении, так и при транспортировке токсичных отходов, опасных химических веществ, а также сточных вод, является минимизация вероятности их проникновения в окружающую среду.

Одним из промышленных способов, применяемых для этих целей, является инкапсулирование в твердую матрицу. В качестве инкапсулянтов обычно используются бетоны и битумы [3]. Общим недостатком обеих матриц является значительное увеличение веса и объема инкапсулированных отходов, а также наблюдаемое выщелачивание токсичного содержимого, процент которого зависит как от составов инкапсулированных веществ и инкапсулянта, так и от условий хранения [4]. Например, выщелачивание мышьяка из бетонированных мышьяксодержащих отходов за 406 дней в условиях постоянного воздействия воды (при 10%-ном максимально достижимом содержании мышьяка в бетонной матрице) составило

0.34% [5, 6]. Эксперименты по битумированию золы от сжигания токсичных отходов показали выщелачивание тяжелых металлов за 90 дней на уровне 0.1–0.3% при их концентрации в золе 5–11 мг/кг и содержании золы в битуме до 60% масс. [7]. Выщелачивание полициклических ароматических углеводородов непосредственно из битума может достигать 1×10^{-4} мг/л за 64 дня [8].

В связи с изложенным, представляется интересным использование в качестве альтернативного инкапсулянта церезина, который широко применяется как изоляционный материал в радио- и электротехнике. Церезин – твердая при нормальных условиях, водонерастворимая и инертная к окружающей среде смесь предельных углеводородов. Благодаря относительно низкой температуре плавления, плотности и вязкости церезин может быть достаточно легко распылен через механическую или пневматическую форсунку в псевдооживленный слой твердого материала с образованием пленки на его поверхности.

Для снижения расхода церезина предполагалось исследовать возможность увеличения размера псевдооживляемых частиц за счет грануляции, что, в свою очередь, позволит значительно сократить общую площадь инкапсулируемой поверхности. В качестве связующих были выбраны две смеси: высокотемпературный каменноугольный пек; сточные воды, содержащие тяжелые металлы и растворимые соли натрия (включая арсенит). Выбор обусловлен тем, что данные связующие также могут являться отходами, подлежащими утилизации или переработке, и поэтому их использование в качестве сырья экономически оправдано.

Таким образом, целью настоящего исследования являлась разработка процесса капсулирования токсичных отходов и опасных химических веществ с использованием в качестве связующего твердых углеводородных отходов и сточных вод, содержащих тяжелые металлы и растворимые соли, в пригодный для транспортировки и длительного хранения продукт без значительного увеличения исходного веса и объема.

Объекты исследования – загрязненный СОЗ грунт 2 класса опасности, изъятый из свалочного тела полигона «Большие Избищи» (Россия, Липецкая область); реакционная масса 3 класса опасности, полученная лабораторным путем со стадии мокрой очистки дымовых газов при исследовании термического обезвреживания шлама 2 класса опасности,

¹ Минприроды России: Сведения, содержащиеся в государственном реестре объектов накопленного вреда окружающей среде (по состоянию на 13.04.2021) [Ministry of Natural Resources of Russia: The state register of objects of accumulated environmental damage (accessed April 13, 2021) (in Russ.)]. https://www.mnr.gov.ru/docs/docs/svedeniya_soderzhashchiesya_v_gosudarstvennom_reestre_obektov_nakoplennoego_vreda_okruzhayushchey_sr/?special_version=Y

² Росприроднадзор. Росприроднадзор сообщает о незаконных свалках. Россия, Москва; 2019 (дата публикации 09.07.2019 г., дата обращения 08.10.2020 г.) [Rosprirodnadzor. Rosprirodnadzor reports on illegal landfills. Russia, Moscow; 2019 (published July 09, 2020, accessed Oct 8, 2020) (in Russ.)]. <https://rpn.gov.ru/news/156/>

отобранного с территории бывшего ОАО «Средневожский завод химикатов» (Россия, г. Чапаевск).

Класс опасности определен методами биотестирования на гидробионтах в соответствии с Р 52.24.566-94³.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав загрязненного СОЗ грунта, изъятый из тела полигона «Большие Избищи», представлен в табл. 1.

Таблица 1. Состав загрязненного грунта*
Table 1. The composition of the contaminated soil*

Наименование компонента Component name	мас. % mass %
Вода Water	17.45
Инертный наполнитель (тальк, пиррофиллит, каолин) Inert filler (talc, pyrophyllite, kaolin)	15.37
Гексахлорбензол Hexachlorobenzene	0.004
Гексахлорциклогексан (смесь изомеров, включая линдан)** Hexachlorocyclohexane (mixture of isomers including lindane)**	0.002
Грунт Soil	67.18
Итого: / Total:	100.00

* Средний диаметр частиц 0.5–0.6 мм.

** Линдан относится к 1 классу опасности в соответствии с ГН 2.2.5.3532-18.

* Average particle diameter 0.5–0.6 mm.

** Lindane is classified as hazard class 1.

Состав сточных вод приведен в табл. 2.

В качестве связующего, моделирующего свойства отходов от производства кокса и каменноугольного пека, использовался высокотемпературный каменноугольный пек с температурой плавления ~116–120 °С (CAS № 65996-93-2)⁴. Перед использованием пек предварительно измельчался в лабораторной шаровой мельнице до размера частиц менее 200 мкм. Инкапсулянт – церезин-75 (по ГОСТ 2488-79)⁵. В качестве псевдоожижающего агента использовался воздух. Принципиальная схема лабораторной установки, разработанной на базе GLATT AGT-150 (*Glatt GmbH*, Германия), представлена на рис. 1.

Основные геометрические параметры установки следующие: диаметр рабочей камеры – 160 мм,

Таблица 2. Состав сточных вод
Table 2. Wastewater composition

Наименование компонента Component name	мас. % mass %
H ₂ O	77.55
PbO	0.02
ZnO	0.01
CdO	0.003
CoO	0.001
CuO	0.02
As ₂ O ₃	0.02
Na ₂ CO ₃	0.79
NaCl	20.69
Na ₂ SO ₄	0.50
NaNO ₂	0.33
Na ₃ AsO ₃	0.07
Итого: / Total:	100.00

высота цилиндрической части рабочей камеры – 450 мм. Площадь газораспределительной решетки – 0.02 м².

Форсунка распыления пека (7) установлена на высоте 335 мм над газораспределительной решеткой (5), а пневматическая форсунка распыления сточных вод и церезина (6) – на высоте 40 мм (направление сопла вверх).

Конструкцией установки предусмотрена селективная выгрузка продукта в сборник (4) через просеиватель (3), в котором при помощи регулирования расхода восходящего потока воздуха осуществляется сегрегация частиц по весу. Площадь целевого зазора для подачи распыляющего воздуха в форсунках – 6.28×10^{-6} м².

Установка имеет панель управления для задания и контроля рабочих параметров: расхода «процессного» воздуха и его температуры, давления воздуха в форсунках, расхода и температуры подаваемых веществ, а также давления в просеивателе готового продукта.

Определяющие технологические и конструктивные параметры лабораторной установки:

– расход сточных вод и церезина (G_{ww} и G_c): 0.6–3.0 кг/ч;

– расход псевдоожижающего агента (G_{FA}): 40–400 м³/ч;

³ Р 52.24.566-94. Рекомендации. Методы токсикологической оценки загрязнения пресноводных экосистем. СПб.: Гидрометеоздат; 1994. 136 с. [R 52.24.566-94. Recommendations. Methods for toxicological assessment of pollution of freshwater ecosystems. St. Petersburg: Gidrometeoizdat; 1994. 136 p.]

⁴ CAS № 65996-93-2. Coal-tar pitch, high temperature. Summary risk assessment report (по состоянию на 13.04.2021) [CAS No. 65996-93-2. Coal-tar pitch, high temperature. Summary risk assessment report (accessed April 13, 2021)]. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_rar_env_netherlands_pitch_en.pdf

⁵ ГОСТ 2488-79. Церезин. Технические условия. М.: Изд-во стандартов; 1980. 6 с. [GOST 2488-79. Geresin. Specifications. Moscow: Izd-vo standartov; 1980. 6 p.]

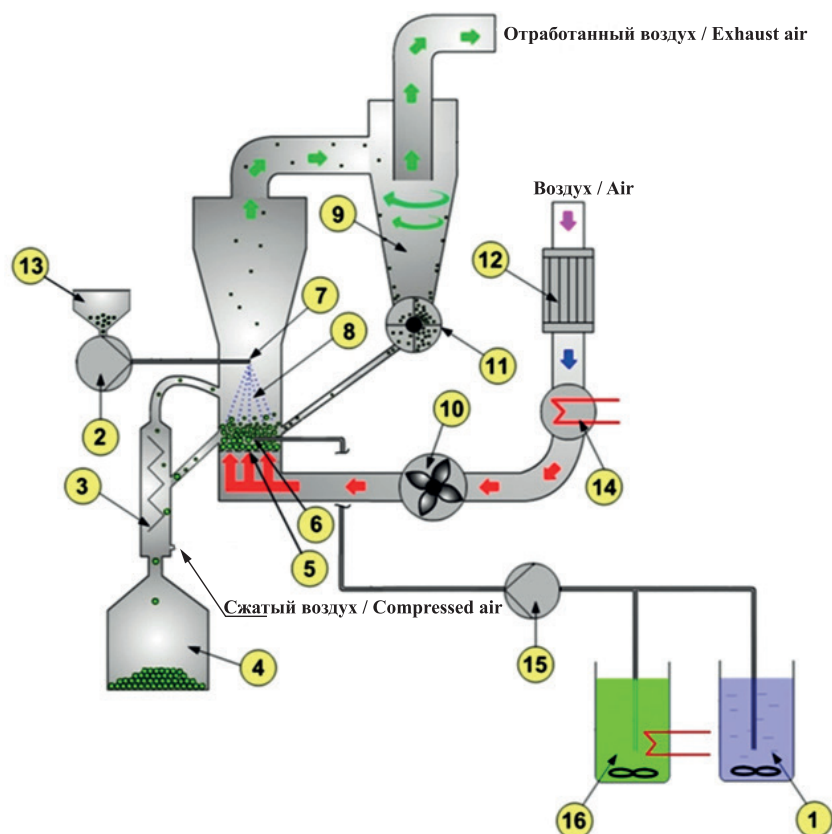


Рис. 1. Принципиальная схема работы лабораторной установки:

- 1 – емкость со сточными водами; 2 – шнековый дозатор; 3 – просеиватель; 4 – сборник продукта; 5 – газораспределительная решетка; 6 – форсунка подачи раствора и церезина; 7 – форсунка подачи пека; 8 – сушильная камера установки; 9 – циклон; 10 – вентилятор; 11 – барабанный шлюз; 12 – холодильник; 13 – бункер с измельченным пеком; 14 – нагреватель; 15 – насос; 16 – емкость с плавом церезина.

Fig. 1. Schematic diagram of the laboratory unit:

- (1) tank with wastewater; (2) screw dispenser; (3) sifter; (4) product collector; (5) gas distribution grid; (6) nozzle for spraying wastewater and ceresin; (7) pitch feed nozzle; (8) drying-encapsulation chamber; (9) cyclone; (10) fan; (11) drum gateway; (12) refrigerator; (13) bunker with crushed pitch; (14) heater; (15) pump; (16) vessel with ceresin melt.

- расход пека (G_p): 0.5 кг/ч;
- температура псевдоожижающего агента (T_{FA}): до 260 °С;
- давление распыляющего воздуха в форсунках (P_{AA}): 1.4–3.6 бар;
- диаметр распылительного сопла форсунок: 0.5 мм.

Предусмотрен следующий алгоритм работы установки. В сушильную камеру (8) загружается заданное количество загрязненного грунта. Далее при помощи вентилятора (10) в сушильную камеру (8) через газораспределительную решетку аппарата (5) снизу вверх подается псевдоожижающий агент (воздух) с заданной температурой, который приводит слой загрязненного грунта/гранулята в псевдоожиженное состояние.

Сточные воды (1), при постоянном перемешивании, героторным насосом (15) через пневматическую форсунку (6) распыляются в сушильную камеру установки (8), где происходит испарение

влаги и отложение твердой фазы на поверхности загрязненного грунта. Одновременно, из бункера (13) шнековым дозатором (2) в рабочую камеру пневматической форсунки (7) подается измельченный пек. Рабочая камера пневматической форсунки (7) снабжена электрическим нагревательным элементом, переводящим порошкообразный пек в расплавленное состояние (температура ~200–210 °С). Далее встроенным винтовым насосом из рабочей камеры плав пека поступает в сопло форсунки на распыление.

Отработанный воздух выходит из аппарата в его верхней части и после дополнительного пылеотделения в циклоне (9) выводится в систему приточно-вытяжной вентиляции. Отделенные в циклоне мелкодисперсные частицы непрерывно отводятся через ячейковый барабанный шлюз (11) обратно в рабочую зону аппарата.

После накопления в слое гранул заданного размера температура псевдоожижающего агента снижается до комнатной, и с помощью пневматической

форсунки (6) осуществляется подача расплавленного церезина из обогреваемой емкости (16) при температуре 135 °С и постоянном перемешивании. По мере распыления в псевдоожиженный слой расплавленного церезина образовавшиеся ранее гранулы формируют капсулы, покрытые инертной твердой оболочкой.

Время работы установки (проведения эксперимента) – 1 час. По завершении эксперимента осуществляется охлаждение установки до комнатной температуры и выгрузка продукта из сушильной камеры (8).

Эксперименты проводились в 3 этапа:

Этап 1 – определение рабочих параметров сушки-грануляции сточных вод на поверхности загрязненного грунта;

Этап 2 – определение рабочих параметров сушки-грануляции сточных вод на поверхности загрязненного грунта с одновременным распылением пека;

Этап 3 – определение рабочих параметров инкапсуляции церезином гранул, полученных на этапе 2.

Полученный продукт подвергался ситовому анализу. Также на этапе 3 осуществлялись тестирование продукта на влагоустойчивость, путем его помещения в воду (объем 2 л) при комнатной температуре на 96 ч и химического анализа вытяжки, и биотестирование на гидробионтах для определения его класса опасности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расход псевдоожижающего агента оценивался расчетным путем по методике Н.А. Шаховой [9]. Таким образом, минимальный расход псевдоожижающего агента при температуре 100 °С, обеспечивающий псевдоожижение частиц в диапазоне размеров $d_p = 0.5$ мм (плотность 2165 кг/м³), составил 65 м³/ч (рабочая скорость $w_{FA} = 0.9$ м/с).

Известно [10], что значения рабочей скорости w_{FA} , которые находятся в диапазоне 0.8–1.4 м/с, характерны сугубо для сушки в псевдоожиженном слое, тогда как при сушке-грануляции скорость псевдоожижающего агента обычно составляет 1.0–2.0 м/с. Поэтому представлялось целесообразным также использовать при проведении экспериментов значение расхода псевдоожижающего агента 110 м³/ч ($w_{FA} = 1.53$ м/с).

Расчет массы слоя M , при которой частицы $d_p = 0.5$ мм находятся в зоне факела форсунок, а максимальная высота слоя l не превышает высоты рабочей камеры (0.45 м) в условиях изменения скорости псевдоожижающего агента от 0.9 до 1.53 м/с (соответственно, расходов псевдоожижающего агента от 65 до 110 м³/ч), также был проведен по методике Шаховой [9, 11]. Результаты расчета массы в графической форме представлены на рис. 2.

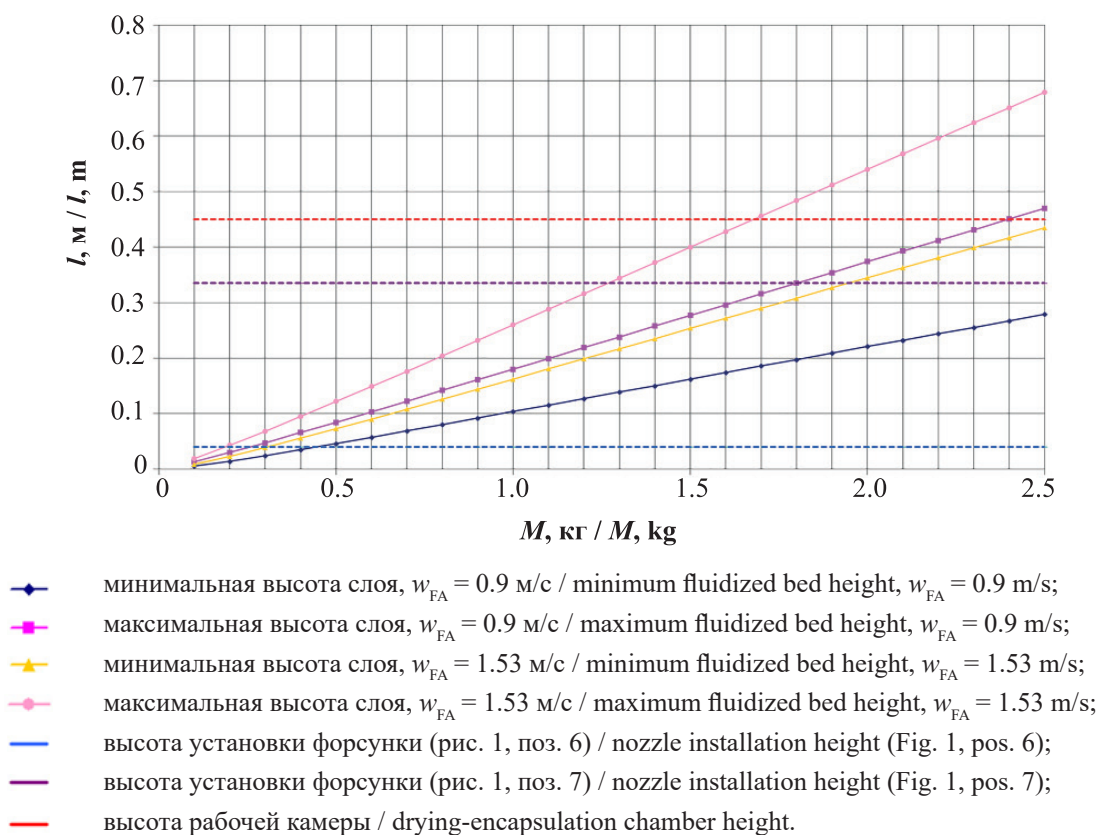


Рис. 2. График расчетной зависимости высоты слоя от его массы ($d_p = 0.5$ мм).
Fig. 2. Calculated dependence of the fluidized bed height on its mass ($d_p = 0.5$ мм).

На основании результатов расчетных данных, представленных на рис. 2, мы предположили, что количество используемого загрязненного грунта в качестве затравки с $d_p = 0.5$ мм может находиться в пределах $M = 0.5\text{--}2.4$ кг ($w_{FA} = 0.9$ м/с) и $M = 0.4\text{--}1.7$ кг ($w_{FA} = 1.53$ м/с).

Температура псевдоожижающего агента и расход сточных вод являются одними из основных управляющих параметров, которые регулируют влажосодержание в слое и влияют на характер взаимодействия частиц друг с другом [12].

Расчет зависимости температуры псевдоожижающего агента T_{FA} от расхода сточных вод G_{ww}

(в диапазоне 0.6–3.0 кг/ч) при поддержании постоянной температуры в слое 100 °С (наибольший влажосъем в процессе сушки) и расходах псевдоожижающего агента G_{FA} 65 м³/ч и 110 м³/ч осуществлялся по уравнению теплового баланса, приведенному в монографии П.Г. Смита [13]. Для расчета использовались значения величин, представленные в табл. 3.

Результат расчета в графической форме представлен на рис. 3.

Как следует из графика, при расходе псевдоожижающего агента 110 м³/ч потенциально возможная производительность установки по сушке сточных вод заметно выше. Однако необходимо учитывать,

Таблица 3. Значения постоянных величин для расчета температуры псевдоожижающего агента T_{FA} и определения максимального количества удаляемой влаги из сточных вод G_{ww}

Table 3. Values of constants for calculating the temperature of the fluidizing agent T_{FA} and determining the amount of moisture removed from wastewater G_{ww}

Наименование параметра Parameter name	Размерность Dimension	Значение Value
Теплоемкость псевдоожижающего агента (при 100 °С) Heat capacity of the fluidizing agent (at 100 °С)	кДж/(кг·К) kJ/(kg·K)	1.01
Теплоемкость сточных вод (при 20 °С) Heat capacity of wastewater (at 20 °С)	кДж/(кг·К) kJ/(kg·K)	2.88
Температура подаваемых сточных вод Wastewater supply temperature	°С	20.0
Солесодержание сточных вод Salinity of wastewater	—	0.23
Тепловые потери Heat loss	%	5.0

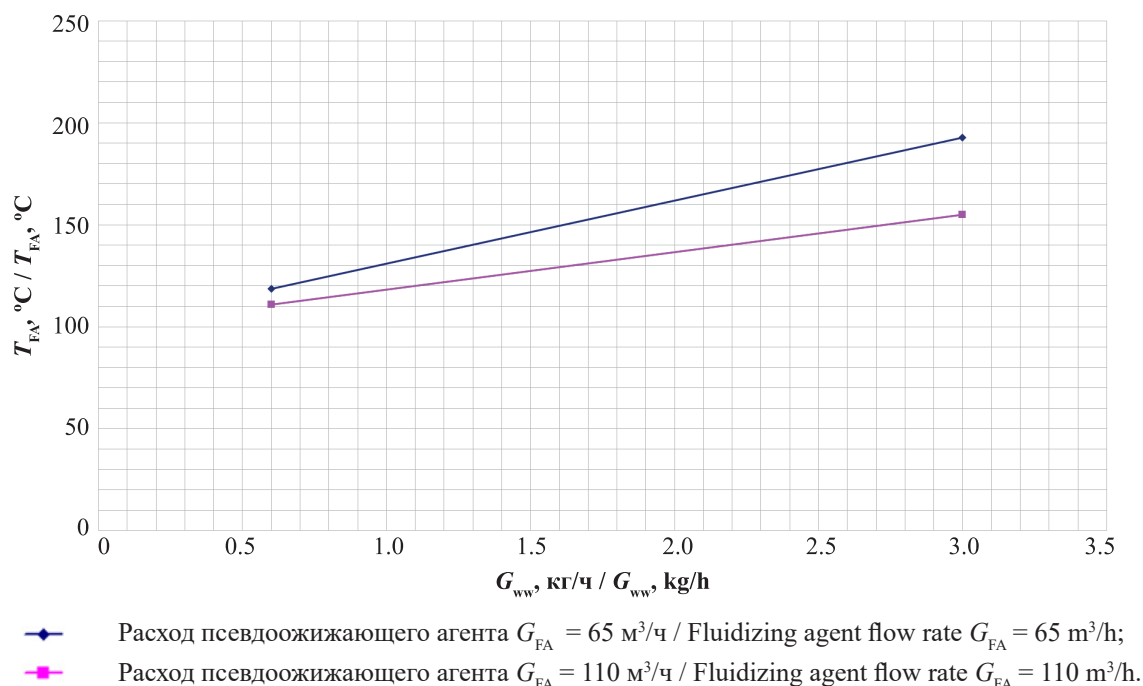


Рис. 3. График расчетной зависимости температуры псевдоожижающего агента от расхода сточных вод при поддержании постоянной температуры в слое 100 °С.

Fig. 3. Calculated dependence of the fluidizing agent temperature on the wastewater flow rate while maintaining a constant temperature in the bed 100 °С.

что при увеличении скорости псевдоожижающего агента возрастает вероятность истирания частиц и, как следствие, пылеобразования.

Таким образом, на основании расчетных данных начальная температура псевдоожижающего агента в лабораторных экспериментах составила $T_{\text{ФА}} = 118.5^\circ\text{C}$. Влияние подачи пека на теплосодержание слоя не учитывалось, так как основное влияние на температуру последнего оказывает количество подаваемой (и испаряемой) воды. В режиме распыления церезина обогрев псевдоожижающего агента отключался, и его температура соответствовала комнатной.

Расчет среднего диаметра капель сточных вод производился по эмпирическому соотношению К. Мастерса [11, 14]. Рекомендуемое Мастерсом для пневматических форсунок соотношение «расход распыляющего агента/расход распыляемой жидкости» находится в пределах 0.1–10. Кроме того, размер капель d_d , который определяется этим соотношением, должен быть минимум в 10 раз меньше диаметра частиц, на поверхность которых осуществляется распыление [15–18]. Поскольку в процессе сушки-грануляции-инкапсуляции происходит постоянный рост гранул (то есть растет диаметр d_p), максимальное

значение d_d также было принято равным 0.2 мм (200 мкм). На рис. 4 приведен график, отражающий расчетную зависимость размера капель распыляемых сточных вод и пека от давления псевдоожижающего агента.

Таким образом, диапазон изменения давления распыляющего агента был принят 1.4–2.4 бар при расходе сточных вод от 0.6 до 3.0 кг/ч и $d_p = 0.5$ –2 мм. При $d_p = 2$ мм для распыления пека достаточно давления 1.4 бар, однако при $d_p = 0.5$ мм минимальное давление распыляющего агента составляет не менее 3 бар.

С учетом того, что значения физических свойств церезина при температуре 135°C , влияющих на характер распыла каплей, сопоставимы со сточными водами [19], в качестве исходного значения давления для его распыления было принято 1.4 бар.

Далее приведены результаты экспериментальных исследований, где в качестве исходных рабочих параметров процесса использованы результаты расчетов (табл. 4, 5, 6).

В опыте 2 отмечалось пылеобразование, что выражалось в визуально наблюдаемом пылеуносе, а также в расхождении значений ожидаемого количества выгруженного гранулята от фактического

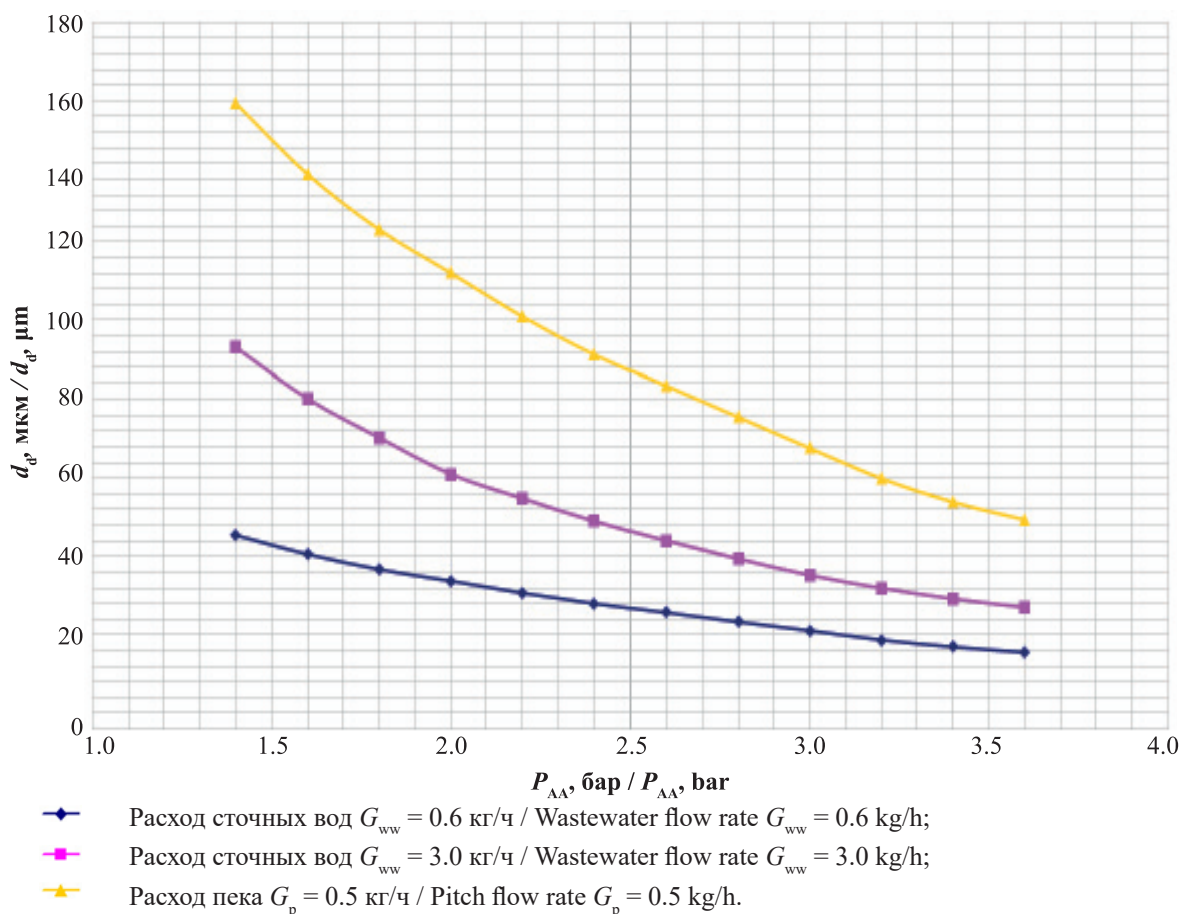


Рис. 4. График зависимости размера капель распыляемых сточных вод и пека от давления распыляющего агента.

Fig. 4. Calculated dependence of the droplet size of sprayed wastewater and pitch on the pressure of the atomizing agent.

более чем на 10%. Увеличение количества затравки позволило избавиться от нежелательного пылеобразования и добиться требуемой производительности по сточным водам за счет возросшей поверхности контакта жидкой и твердой фаз (опыт 3).

Значения параметров процесса, представленные в табл. 4 (опыт 3), были использованы в качестве исходных на этапе 2 исследований.

В опыте 4 наблюдалось интенсивное образование крупных агломератов в слое. Увеличение

Таблица 4. Сводная таблица результатов экспериментов по сушке-грануляции сточных вод на поверхности загрязненного грунта (этап 1)

Table 4. Summary table of the experimental results on the dry granulation of wastewater on the surface of contaminated soil (Stage 1)

№ оп. No. exp.	Показатели Parameters							Примечание Notes
	M , кг M , kg	G_{FA} , м ³ /ч G_{FA} , m ³ /h	T_{FA} , °C	T_{B}^{**} , °C	T_{EA}^{**} , °C	P_{AA} , бар P_{AA} , bar	G_{ww} , кг/ч G_{ww} , kg/h	
1	0.4	64–67	118–188	95–102	75–83	1.4–2.2	0.6–2.1	+*
2	0.4	63–68	187–192	90–101	77–82	2.2–2.4	2.1–3.0	Пылеобразование Dust formation
3	0.5	61–67	185–198	88–104	76–84	2.2–2.4	1.5–3.0	+

* Отсутствуют нежелательные пылеобразование и агломерация.

** Температура в слое (T_B) и температура отходящих газов (T_{EA}), соответственно.

* No unwanted dust formation and agglomeration.

** Temperature in the bed (T_B) and temperature of the exhaust gases (T_{EA}), respectively.

Таблица 5. Сводная таблица результатов экспериментов по сушке-грануляции сточных вод на поверхности загрязненного грунта с одновременным распылением пека (этап 2)

Table 5. Summary table of the experimental results on the dry granulation of wastewater on the surface of contaminated soil with simultaneous spraying of pitch (Stage 2)

№ оп. No. exp.	Показатели Parameters									Примечание Notes
	M , кг M , kg	G_{FA} , м ³ /ч G_{FA} , m ³ /h	T_{FA} , °C	T_{B}^{**} , °C	T_{EA}^{**} , °C	$P_{AA(ww)}^{*}$, бар $P_{AA(ww)}^{*}$, bar	$P_{AA(p)}^{*}$, бар $P_{AA(p)}^{*}$, bar	G_p , кг/ч G_p , kg/h	G_{ww} , кг/ч G_{ww} , kg/h	
4	0.5	62–70	121–192	97–106	82–93	2.2–2.4	3.0–3.1	0.5	1.5–1.8	Нежелательная агломерация Unwanted agglomeration
5	0.5	63–65	117–190	95–103	81–90	2.4–2.8	3.3–3.6	0.5	1.5–1.8	Нежелательная агломерация Unwanted agglomeration
6	0.5	107–115	118–133	92–103	71–85	2.4–2.8	3.3–3.6	0.5	1.5–1.8	Пылеобразование Dust formation
7	0.6	108–112	129–135	95–100	78–81	2.0–2.4	3.3–3.6	0.5	1.5–2.1	+
8	0.6	106–114	134–144	92–100	70–81	1.4–2.0	3.3–3.6	0.5	1.5–2.5	Пылеобразование Dust formation
9	0.8	107–114	131–154	91–98	73–81	1.4–2.0	3.3–3.6	0.5	1.5–2.5	+
10	1.0	107–113	135–153	88–95	74–82	1.4–2.0	3.3–3.6	0.5	1.5–3.0	+
11	1.0	106–115	143–154	92–99	77–85	1.4–2.0	–	–	2.1–2.2	+
12	1.0	107–113	138–145	84–93	75–78	–	3.3–3.6	0.5	–	+

* Давление распыляющего агента на форсунках подачи сточных вод ($P_{AA(ww)}$) и пека ($P_{AA(p)}$), соответственно.

** Температура в слое (T_B) и температура отходящих газов (T_{EA}), соответственно.

* Atomizing agent pressure for wastewater ($P_{AA(ww)}$) and pitch ($P_{AA(p)}$) spraying, respectively.

** Temperature in the bed (T_B) and temperature of the exhaust gases (T_{EA}), respectively.

температуры в слое и давления распыляющего агента не привело к заметному улучшению результатов (опыт 5).

По-видимому, одной из причин образования агломератов являлась недостаточная скорость движения частиц относительно друг друга, то есть силы когезионного межчастичного взаимодействия были значительно больше сил дробления и измельчения, действующих со стороны псевдоожижающего агента, что, вероятно, в первую очередь связано с распылением плава пека. В связи с этим, в последующих экспериментах расход псевдоожижающего агента был увеличен до 110 м³/ч.

В опыте № 6 в выгруженном продукте увеличилось количество частиц менее 0.5 мм по сравнению с опытами на этапе 1 с 3.43 мас. % до 8.58 мас. %. При этом, ~37% пылевой фракции составляли частицы пека. Предположительно рост пылевой фракции был связан как с возросшей скоростью псевдоожижающего агента, так и с сокращением количества контактов между твердыми частицами в слое и распыляемым пеком (в виде плава) в связи с интенсификацией теплосъема в надслоевом пространстве.

Постепенное увеличение количества загружаемого загрязненного грунта до 1 кг (а, следовательно, и минимальной высоты слоя) при одновременном снижении давления распыляющего агента в

форсунке (рис. 1, поз. 6) до 1.4 бар при расходе сточных вод до 3 кг/ч позволило добиться устойчивого процесса сушки-грануляции без образования агломератов (опыт 10).

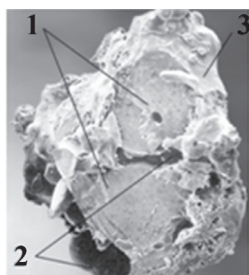
Были проведены сравнительные эксперименты по подаче в слой только сточных вод (опыт 11) и только пека (опыт 12). В обоих случаях количества загруженного загрязненного грунта и поданной твердой фракции были 1 кг и 0.5 кг, соответственно. Результаты ситового анализа продукта из опытов 11–13 приведены в табл. 6, а на рис. 5 представлен внешний вид гранул. Изображение получено с использованием микроскопа Leica DM2500 (*Leica Microsystems*, Германия).

На основании результатов анализа гранулометрического состава продукта мы предположили, что преобладающим механизмом роста гранул в опытах 10 и 12 являлась агломерация. Так, например, в работе М. Хемати и др. [20] указывалось на то, что рост гранул в псевдоожиженном слое осуществляется за счет агломерации, если количество гранул с диаметром, в 2 раза превышающем диаметр исходных частиц, составляет более 15% от общего количества частиц в слое при проведении процесса в течение 1 ч.

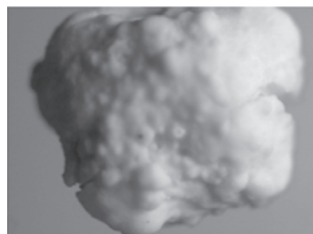
Хотя значения поверхностного натяжения и угла смачивания у плава пека сопоставимы с водой [21], когезионно-адгезионное взаимодействие и смачиваемость в основном определяются полярно-

Таблица 6. Результаты ситового анализа продукта, полученного при распылении сточных вод и плава пека в псевдоожиженный слой загрязненного грунта
Table 6. Results of sieve analysis of the product were obtained by spraying wastewater and pitch melt into a fluidized bed of contaminated soil

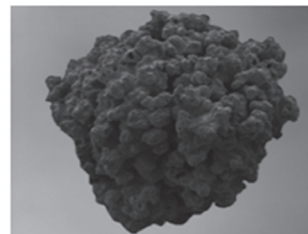
Фракция, мм Fraction, mm	Опыт 10, % Exp. 10, %	Опыт 11, % Exp. 11, %	Опыт 12, % Exp. 12, %
<0.25	0.17	0.12	2.42
0.25–0.49	1.88	2.54	3.33
0.50–0.99	70.51	94.29	76.47
1.00–1.99	26.42	2.87	17.41
≥2.00	1.02	0.18	0.37



a



b



c

Рис. 5. Фракция 1.00–1.99 мм: а – срез гранулы из опыта № 10; б – гранула из опыта № 11; с – гранула из опыта № 12. На рис. 5а: 1 – загрязненный грунт; 2 – пек; 3 – отложения солей, содержащих тяжелые металлы.

Fig. 5. Fraction 1.00–1.99 mm: (a) granule from Experiment 10; (b) granule from Experiment 11; (c) granule from Experiment 12. At Fig. a: 1 – contaminated soil, 2 – pitch, 3 – deposits of salts containing heavy metals.

стью контактирующих веществ и дисперсионными силами, и поэтому механизмы роста гранул могут заметно различаться. Кроме того, поверхность гранул при распылении сточных вод формируется за счет высаливания, и размер частиц, оседающих на поверхности загрязненного грунта, на порядок меньше по сравнению с частицами пека. На рис. 5с наглядно видны полости (каверны), тогда как поверхностная структура гранулы на рис. 5b выглядит намного более однородной.

На рис. 5а представлено фото гранулы, полученной в опыте 10. Исходя из ее внутренней структуры, можно представить, что механизм гранулообразования носит смешанный характер. Связывание исходных частиц загрязненного грунта осуществляется как пеком, так и за счет высаливания. При этом полости в агломерате частично заполняются отложениями солей, что увеличивает прочность и целостность структуры конечного продукта. Это можно видеть как по увеличению количества гранул 1.00–1.99 мм более, чем на 10% (опыты № 10 и 12), так и по снижению пылеобразования.

На этапе 3 исследований для инкапсуляции церезином использовалась фракция 1.00–1.24 мм,работанная на установке при заданных технологических параметрах (опыт 10).

Нами был проведен ориентировочный расчет минимального количества церезина, которое необходимо подать в слой, при следующих допущениях: церезин равномерно распределен по поверхности шарообразных частиц; масса частиц – 1 кг; насыпная плотность частиц $\sim 1250 \text{ кг/м}^3$; плотность церезина $\sim 900 \text{ кг/м}^3$). Результаты расчета представлены на графике (см. рис. 6).

Необходимо отметить, что количество теоретически необходимого церезина сильно зависит от размера частиц в слое. Так, например, для покрытия частиц $d_p = 1 \text{ мм}$ пленкой церезина толщиной в 200 мкм соотношение масса слоя : масса инкапсулянта составляет 1.0 : 0.9, а для $d_p = 1.5 \text{ мм}$ уже 1.0 : 0.6.

Результаты этапа 3 экспериментальных исследований представлены в табл. 7. При расходе церезина G_c 0.6 кг/ч и 0.8 кг/ч (опыты 13 и 14) полученный продукт не прошел тест на водоустойчивость, так как

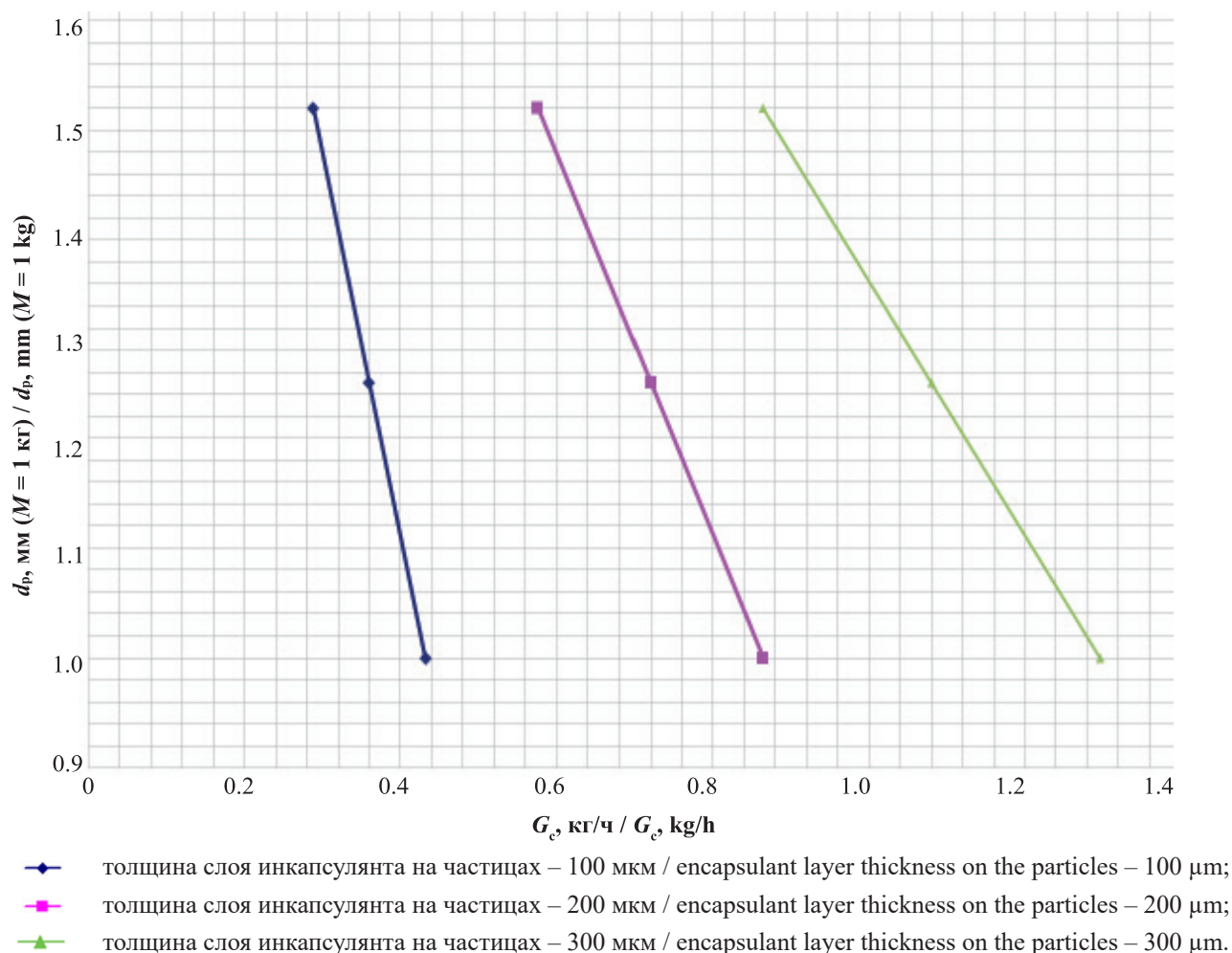


Рис. 6. График зависимости необходимого расхода инкапсулянта (церезина) от исходного размера частиц в слое (масса слоя частиц 1 кг).

Fig. 6. Calculated dependence of the required encapsulant (ceresin) consumption on the initial particle size in the fluidized bed (the mass of the bed is 1 kg).

Таблица 7. Результаты экспериментов по инкапсуляции гранулята церезином
Table 7. Results of experiments on encapsulation of granulate with ceresin

№ оп. No. exp.	Показатели Parameters							Примечание Notes
	M , кг M , kg	G_{FA} , м ³ /ч G_{FA} , m ³ /h	T_{FA} , °C	T_B , * °C	T_{EA} , * °C	P_{AA} , бар P_{AA} , bar	G_c , кг/ч G_c , kg/h	
13	1.0	107–114	18–23	18–30	15–24	1.4–2.0	0.6	Тест на водоустойчивость не пройден Water resistance test failed
14	1.0	105–113	18–23	17–33	16–26	1.4–2.0	0.8	Тест на водоустойчивость не пройден Water resistance test failed
15	1.0	103–115	18–23	17–35	15–29	1.4–2.0	1.0	Тест на водоустойчивость пройден Water resistance test passed

* Температура в слое (T_B) и температура отходящих газов (T_{EA}), соответственно.

* Temperature in the bed (T_B) and temperature of the exhaust gases (T_{EA}), respectively.

в водной вытяжке были обнаружены хлорид-ионы, а также следовые количества органических соединений, входящих в состав пека. Это говорит о неполноте/неоднородности инкапсулирования.

Увеличение расхода до 1 кг/ч (опыт 15) позволило получить герметичный, влагоустойчивый продукт, который по результатам биотестирования на гидробионтах был отнесен к 5 классу опасности.

Выгрузка осуществлялась через просеиватель, давление в котором было установлено 1.1 бар, что позволяло отсеивать частицы менее 1 мм. Разница между ожидаемым и фактически выгруженным количеством продукта составила ~5%.

На рис. 7 представлен внешний вид полученного продукта. Изображение получено с использованием микроскопа Leica DM2500.

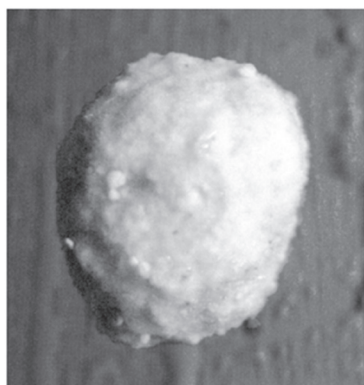


Рис. 7. Инкапсулированный водоустойчивый продукт 5 класса опасности (опыт 15, фракция 1.25–1.99 мм).

Fig. 7. Encapsulated waterproof hazard class-5 product (Experiment 15, fraction 1.25–1.99 mm).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполненные исследования показали принципиальную возможность проведения в одном аппарате процесса сушки-грануляции-капсулирования токсичных отходов и опасных химических веществ 1–3 классов опасности с образованием сыпучего продукта 5 класса опасности, обладающего влагоустойчивостью, а также пригодного для транспортировки и длительного хранения.

Данная технология инкапсуляции токсичных отходов и сточных вод вполне может быть реализована, например, на промышленной установке сушки-грануляции непрерывного действия типа GLATT GFG 500, которая успешно использовалась для сушки-грануляции реакционных масс, полученных в результате щелочного гидролиза люизита [11]. При промышленной реализации соотношение масса слоя : масса инкапсулянта предположительно изменится в сторону уменьшения количества распыляемого церезина, так как по опыту эксплуатации установки GLATT GFG 500, размер получаемых и выгружаемых ею частиц солей достигал 5–6 мм.

Благодарности

Работа проводилась в рамках инициативных исследований за счет собственных средств ФГУП «ГосНИИОХТ».

Acknowledgments

The work was performed through initiative research at the expense of GosNIIOKhT own funds.

Вклад авторов

Ю.А. Елеев – формулирование целей и задач исследования, разработка методики проведения экспериментов, анализ полученных результатов.

Ю.С. Богоявленская – проведение экспериментальных исследований и первичная обработка полученных экспериментальных данных.

Е.Н. Глухан – общее руководство процессом исследований и подготовка материалов к публикации.

В.Ф. Головков – научное сопровождение и помощь в анализе результатов исследований.

В.В. Афанасьев – научно-техническое сопровождение модернизации и подготовки экспериментальной установки.

Authors' contribution

Yu.A. Eleev – formulation of research goals and objectives, development of experimental methods, analysis of the results.

Yu.S. Bogoyavlenskaya – experimental research and primary processing of the obtained experimental data.

E.N. Glukhan – general management of the research process and preparation of materials for publication.

V.F. Golovkov – scientific support and assistance in the analysis of research results.

V.V. Afanasyev – scientific and technical support for the modernization and preparation of the experimental unit.

Авторы статьи заявляют об отсутствии любых потенциальных или фактических конфликтов интересов.

The authors declare no potential or actual conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jiang X., Li Y., Yan J. Hazardous waste incineration in a rotary kiln: a review. *Waste Dispos. Sustain. Energy*. 2019;1(1):3–37. <https://doi.org/10.1007/s42768-019-00001-3>

2. Block C., Van Caneghem J., Van Brecht A., et al. Incineration of Hazardous Waste: A Sustainable Process? *Waste Biomass Valor.* 2015;6(2):137–145. <https://doi.org/10.1007/s12649-014-9334-3>

3. Sheu E.Y., Mullins O.C. (Eds.). *Asphaltenes: fundamentals and applications*. New York: Springer; 1995. 258 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9293-5>

4. Spence R.D., Shi C. (Eds.). *Stabilization and Solidification of Hazardous, Radioactive, and Mixed Wastes*. Boca Raton: CRC Press; 2005. 391 p.

5. Leist M., Casey R.J., Caridi D. The fixation and leaching of cement stabilized arsenic. *Waste Manag.* 2003;23(4):353–359. [https://doi.org/10.1016/S0956-053X\(02\)00116-2](https://doi.org/10.1016/S0956-053X(02)00116-2)

6. Clancy T.M., Snyder K.V., Reddy R., Lanzirrotti A., Amrose S.E., Raskin L., et al. Evaluating the cement stabilization of arsenic-bearing iron wastes from drinking water treatment. *J. Hazard. Mater.* 2015;300:522–529. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.07.051>

7. Shon J.S., Lee S.H., Kim G.N., Kim I.T., Shin H.S. Effect of Polyethylene as Additive on the Bituminized Waste Form with Hazardous Ash Waste. *Environ. Technol.* 2000;21(4):407–415. <https://doi.org/10.1080/09593332108618100>

8. Brandt H.C.A., De Groot P.C. Aqueous leaching of polycyclic aromatic hydrocarbons from bitumen and asphalt. *Wat. Res.* 2001;35(17):4200–4207. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00216-0](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00216-0)

9. Шахова Н.А. *Конструирование и расчет аппаратов с псевдоожиженным слоем: учеб. пособие*. М.: МИХМ; 1978. 83 с.

[Shahova N.A. *Konstruirovaniye i raschet apparatov s psevdoozhizhennym sloem: Uchebnoye posobie (Design and calculation of fluidized bed apparatuses: Tutorial)*. Moscow: MIHM; 1978. 83 p. (in Russ.).]

10. Parikh D.M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*: 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. 654 p.

11. Елеев Ю.А., Глухан Е.Н., Казаков П.В., Беликов В.А. Особенности масштабирования процесса сушки-грануляции в псевдоожиженном слое в условиях принципиальных конструктивных различий натурной и модельной установок. *Хим. Пром. Сегодня*. 2016;6:34–44.

[Eleev Yu.A., Glukhan E.N., Kazakov P.V., Belikov V.A. Features of the fluidized bed granulation scale-up process under the fundamental structural differences between model and industrial units. *Khim. Prom. Segodnya (Chem. Ind. Today)*. 2016;6:34–44 (in Russ.).]

12. Schæfer T., Wörts O. Control of fluidized bed granulation. III. Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and size distribution. Control of moisture content of granules in the drying phase. *Arch. Pharm. Chem. Sci.* 1978;6:1–13.

13. Smith P.G. *Applications of fluidization to food processing*. Oxford: Blackwell; 2007. 258 p.

14. Masters K. *Spray Drying: An Introduction to Principles Operational Practice and Applications*. London: Leonard Hill Books; 1972. 668 p.

15. Knight P.C. An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer. *Powder Technol.* 1993;77(2):159–169. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(93\)80053-D](https://doi.org/10.1016/0032-5910(93)80053-D)

16. Dencs B., Ormós Z. Particle formation from solution in a gas fluidized bed. I. *Powder Technol.* 1982;31(1):85–91. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(82\)80007-7](https://doi.org/10.1016/0032-5910(82)80007-7)

17. Crooks M.J., Schade H.W. Fluidized bed granulation of a microdose pharmaceutical powder. *Powder Technol.* 1978;19(1):103–108. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(78\)80077-1](https://doi.org/10.1016/0032-5910(78)80077-1)

18. Waldie B. Growth mechanism and the dependence of granule size on drop size in fluidized-bed granulation. *Chem. Eng. Sci.* 1991;46(11):2781–2785. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(91\)85147-P](https://doi.org/10.1016/0009-2509(91)85147-P)

19. Bayvel L., Orzechowski Z. *Liquid Atomization*. Washington: Taylor & Francis; 1993. 477 p.

20. Hemati M., Cherif R., Saleh K., Pont V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. *Powder Technol.* 2003;130(1–3):18–34. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(02\)00221-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(02)00221-8)

21. Shornikova O.N., Malakho A.P., Govorov A.V., Galiguzov A.A., Nashchokin A.V., Avdeev V.V. Wetted of Carbon Fibers by Coal-Tar Pitch Melts. *Fibre Chem.* 2016;47(5):367–371. <https://doi.org/10.1007/s10692-016-9694-5>

Об авторах:

Елеев Юрий Александрович, к.т.н., доцент, начальник отдела, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: 2553215@gmail.com, dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8796-124X>

Богоявленская Юлия Сергеевна, научный сотрудник, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2500-5137>

Глухан Елена Николаевна, д.т.н., доцент, советник генерального директора, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: dir@gosniokht.ru. Scopus Author ID 8706397600, <https://orcid.org/0000-0002-2369-5648>

Головков Владимир Федорович, д.х.н., главный научный сотрудник, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: dir@gosniokht.ru. Scopus Author ID 7005127502, <https://orcid.org/0000-0001-9387-4003>

Афанасьев Владимир Васильевич, к.т.н., заместитель начальника отдела, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» (ФГУП «ГосНИИОХТ»), Государственный научный центр Российской Федерации (111024, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 23). E-mail: dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0906-1072>

About the authors:

Yuri A. Eleev, Cand. Sci. (Eng.), Assistant Professor, Head of Department, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: 2553215@gmail.com, dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8796-124X>

Yulia S. Bogoyavlenskaya, Researcher, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2500-5137>

Elena N. Glukhan, Dr. Sci. (Eng.), Assistant Professor, Adviser of Director General, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: dir@gosniokht.ru. Scopus Author ID 8706397600, <https://orcid.org/0000-0002-2369-5648>

Vladimir F. Golovkov, Dr. Sci. (Chem.), Chief Researcher, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: dir@gosniokht.ru. Scopus Author ID 7005127502, <https://orcid.org/0000-0001-9387-4003>

Vladimir V. Afanasiev, Cand. Sci. (Eng.), Deputy Head of Department, State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (GosNIIOKhT), State Scientific Center of the Russian Federation (23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russia). E-mail: dir@gosniokht.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0906-1072>

*Поступила: 25.03.2021; получена после доработки: 28.04.2021; принята к опубликованию: 02.06.2021.
The article was submitted: March 25, 2021; approved after reviewing: April 28, 2021; accepted for publication: June 02, 2021.*

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-213-224>



УДК 660:51.001.57+66

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Оптимальные режимы бокового отбора в системах экстрактивной ректификации с тепловым насосом при разделении смеси аллиловый спирт–аллилацетат с бутилпропионатом

П.С. Клаузнер[@], Д.Г. Рудаков, Е.А. Анохина, А.В. Тимошенко

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: klauzner@mirea.ru

Аннотация

Цели. Исследовать влияние режимов бокового отбора на энергетическую эффективность комплекса с частично связанными тепловыми и материальными потоками (ЧСТМП) с тепловым насосом (ТН) открытого типа в экстрактивной ректификации смеси аллиловый спирт–аллилацетат с н-бутилпропионатом и выявить условия, при которых совместное применение комплекса с ЧСТМП совместно с ТН наиболее эффективно.

Методы. Математическое моделирование в программном комплексе Aspen Plus V10. Для моделирования парожидкостного равновесия применяли уравнение локальных составов модель Non-Random Two Liquid, а для учета неидеальности паровой фазы – модель Редлиха-Квонга. При моделировании традиционной схемы экстрактивной ректификации и комплекса с ЧСТМП проводили параметрическую оптимизацию по критерию суммарных энергетических затрат в кипятильниках колонн. Для экономической оценки применяли инструменты Aspen Process Economic Analyzer V10.1.

Результаты. Для экстрактивной ректификации смеси 30 мас. % аллилового спирта и 70 мас. % аллилацетата с н-бутилпропионатом в качестве разделяющего агента показано, что минимум энергозатрат достигается при одинаковом уровне и количестве бокового отбора как для варианта комплекса с ЧСТМП с ТН, так и без него. Снижение энергетических затрат относительно традиционной схемы для комплекса без ТН составляет 20%, а с ТН – 38%. Была произведена экономическая оценка наилучших вариантов по сравнению с традиционной схемой экстрактивной ректификации. Показано, что применение комплекса с ЧСТМП с ТН имеет преимущество только при длительных сроках эксплуатации.

Выводы. Показано, что для экстрактивной ректификации смеси аллиловый спирт–аллилацетат оптимальные режимы бокового отбора при совместном применении комплекса с ЧСТМП с ТН открытого типа и комплекса с ЧСТМП без ТН совпадают.

Ключевые слова: экстрактивная ректификация, тепловой насос, комплекс с частично связанными тепловыми и материальными потоками, энергосбережение

Для цитирования: Клаузнер П.С., Рудаков Д.Г., Анохина Е.А., Тимошенко А.В. Оптимальные режимы бокового отбора в системах экстрактивной ректификации с тепловым насосом при разделении смеси аллиловый спирт–аллилацетат с бутилпропионатом. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(3):213–224. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-213-224>

RESEARCH ARTICLE

Optimal modes of side-section flow in heat-pump-assisted extractive distillation systems for separating allyl alcohol–allyl acetate mixtures with butyl propionate

Pavel S. Klauzner[@], Danila G. Rudakov, Elena A. Anokhina, Andrey V. Timoshenko

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: klauzner@mirea.ru

Abstract

Objectives. To investigate the influence of side-section flow modes on the energy efficiency of a partially thermally coupled distillation sequence (PTCDS) with a vapor recompression heat pump for the extractive distillation of an allyl alcohol–allyl acetate mixture with n-butyl propionate and identify modes under which the combined use of a PTCDS and heat pump are the most efficient.

Methods. Mathematical modeling in the Aspen Plus V10 software package was used as the main research method. The local composition equation of the non-random two-liquid model was used as a model for describing the vapor–liquid equilibrium, while the Redlich–Kwong model was used to consider the non-ideal vapor phase. When modeling the conventional extractive distillation scheme and PTCDS, parametric optimization was carried out according to the criterion of the total energy costs in the column reboilers. For the economical evaluation, Aspen Process Economic Analyzer V10.1 tools were used.

Results. For extractive distillation of a mixture of allyl alcohol (30 wt %) and allyl acetate (70 wt %) with n-butyl propionate as an entrainer, the minimum energy consumption was achieved at the same side-section flow mode for the variants of a PTCDS with and without a heat pump. The reduction in energy costs relative to the conventional scheme was 20% for the sequence without a heat pump and 38% for that with a heat pump. An economic assessment was made of the best options in comparison with the conventional extractive distillation scheme. The PTCDS with a heat pump had an advantage over the sequence without a heat pump only for long periods of operation.

Conclusions. For the extractive distillation of an allyl alcohol–allyl acetate mixture, the optimal modes for the combined use of a PTCDS with a vapor recompression heat pump coincide with the optimal modes for a PTCDS without a heat pump.

Keywords: *extractive distillation, heat pump, partially thermally coupled distillation sequence, energy saving*

For citation: Klauzner P.S., Rudakov D.G., Anokhina E.A., Timoshenko A.V. Optimal modes of side-section flow in heat-pump-assisted extractive distillation systems for separating allyl alcohol–allyl acetate mixtures with butyl propionate. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):213–224 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-213-224>

ВВЕДЕНИЕ¹

Аллиловый спирт (АС) является одним из ключевых продуктов химической технологии основного органического синтеза. Он используется для синтеза глицидола, глицерина, аллиловых, глицидиловых и некоторых других эфиров, которые применяются в производстве волокон, лакокрасочных материалов, герметиков, формованных изделий, армированных стеклопластиков, полимеров, а также при получении пищевых продуктов, медикаментов, парфюмерной продукции и др. Существует ряд промышленных способов получения АС из аллилацетата (АА) – омыление, гидролиз, алкоголиз [1]. Предложен также совмещенный реакционно-ректификационный процесс получения АС [2]. Вне зависимости от способа получения в ходе предварительного разделения продуктов реакции образуется смесь АС–АА, имеющая азеотроп с минимумом температуры кипения с содержанием АС 0.63 мас. д. (0.75 мольн. д.). Для разделения этой смеси в работе [3] предлагается использовать экстрактивную ректификацию (ЭР) с этиленгликолем (ЭГ) в качестве разделяющего агента. По данным авторов [3] этот разделяющий агент отличается достаточно высокой селективностью, и в его присутствии происходит обращение относительных летучестей. В качестве альтернативного варианта нами в работе [4] в качестве разделяющего агента был предложен *n*-бутилпропионат (БП). Максимальная разница температур кипения в случае применения ЭГ составляет 100 °С, а в случае применения БП – 48 °С.

ЭР в ряде случаев характеризуется существенно меньшим энергопотреблением, чем другие специальные методы разделения. Несмотря на это, поиск способов снижения энергетических затрат на ее проведение остается актуальной задачей, так как

она применяется в многотоннажных технологиях основного органического и нефтехимического синтеза. Традиционными способами снижения энергетических затрат в ЭР являются выбор селективных разделяющих агентов, параметрическая и структурная оптимизация схемы. Как и в случае обычной ректификации, для совершенствования процесса ЭР может быть использована теплоинтеграция [5–8] и методы, основанные на приближении ректификации к термодинамически обратимой [9], например, комплексы с полностью [10] или частично связанными тепловыми и материальными потоками (ЧСТМП) [11, 12]. Схемам с ЧСТМП посвящено достаточно большое количество работ, исследовано применение таких комплексов в ЭР различных смесей [13–15], предложен эмпирический критерий для предварительной оценки энергетической эффективности ЧСТМП в ЭР [16] и алгоритм оптимизации таких комплексов [17]. Другим перспективным [18] методом совершенствования процессов ЭР является использование тепловых насосов (ТН) различных типов. В настоящее время этой теме посвящено относительно небольшое число работ [19–22]. Поскольку применение ТН и комплексов с ЧСТМП основано на различных принципах, то целесообразно рассмотреть возможность их совместного использования и оценить эффективность такого подхода.

Ранее, нами в работе [4] было рассмотрено применение ТН в ЭР смеси АС–АА азеотропного состава с разделяющим агентом БП, в том числе совместно с комплексом ЧСТМП. Снижение энергетических затрат относительно традиционной схемы комплекса ЧСТСП совместно с ТН достигало 50% по сравнению с традиционной схемой. Поскольку энергоэффективность и даже структура оптимальной технологической схемы из-за необратимого характера процесса являются функцией исходного состава питания, то в настоящей работе исследование проводили для исходного состава с содержанием АС 30 мас. %, существенно отличающимся от исследованного

¹ Введенные обозначения смотрите в списке сокращений в конце статьи / See the list of abbreviations at the end of the article for the introduced designations.

ранее. Известно, что значительное влияние на энергетическую эффективность комплексов с ЧСТМП оказывает режим бокового отбора, то есть положение тарелки бокового отбора (N_p) и количество бокового отбора (V). Целью данной работы является исследование влияния этих параметров на энергетическую эффективность комплекса с ЧСТМП с ТН открытого типа и выявление условий их совместного применения.

РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

Все расчеты проводили в программном комплексе Aspen Plus V10. Как и в работе [4], для моделирования парожидкостного равновесия в данной работе применялось уравнение Non-Random Two Liquid, а для учета неидеальности паровой фазы, возникающей при сжатии паров, уравнение Редлиха–Квонга.

Для всех вариантов схем было рассмотрено разделение исходной смеси со скоростью подачи питания АС–АА 1000 кг/ч, температурой 97 °С, давлением 105.0 кПа [3].

Давление верха колонн было принято равным 101.3 кПа [3], рассматривались реальные тарелки с КПД 0.65 и перепадом давления 0.1013 кПа на каждой. Расчеты выполнялись в проектно-проверочном режиме с закрепленным качеством продуктовых потоков. Концентрацию АС и АА в продуктовых потоках задавали постоянной и равной 99.5 мас. %; концентрацию БП, равной 99.9 мас. %.

Критерием оптимизации являлась минимальная суммарная тепловая нагрузка на кипятильники Q_{total} . В общем виде этот критерий может быть записан как (1):

$$Q_{total} = \sum_{i=1}^K Q_{reb}^i, \quad (1)$$

где K – общее число ректификационных колонн, i – номер колонны в схеме, Q_{reb}^i – нагрузка на кипятильник i -той колонны.

Технологические схемы с ТН существенно отличаются от традиционных, поскольку в них присутствуют «горячие» компрессоры, а также дополнительное теплообменное оборудование. Привод компрессора может осуществляться с использованием как водяного пара, так и электроэнергии. Для сравнения энергетических затрат в технологических системах с разнородным оборудованием можно применить критерий расхода условного топлива или экономическую оценку эксплуатационных затрат. В случае применения ТН в процессах ректификации авторы [23] предложили простую формулу (2) для оценки энергетической эффективности через приведенные энергетические затраты (Q_{red}):

$$Q_{red} = Q_{total} + 3W_{comp}, \quad (2)$$

где Q_{total} – суммарные энергетические затраты в кипятильниках колонн, кВт, а W_{comp} – потребляемая компрессором мощность, кВт.

Для сравнения вариантов организации процесса, включающего разнородное технологическое оборудование, обычно используют критерий полных годовых затрат (TAC), выражающийся формулой (3):

$$TAC = OC + \frac{CC}{OT}, \quad (3)$$

где OT – срок эксплуатации установки в годах, CC – капитальные затраты, USD, OC – эксплуатационные затраты, USD/год.

Поскольку изменение сроков эксплуатации существенно влияет на величину TAC , то расчеты критерия проводились для 10- и 20-летнего периодов.

Для вычисления капитальных и эксплуатационных затрат были использованы средства Aspen Process Economic Analyzer V10.1. Цены на энергоносители приведены в табл. 1.

Таблица 1. Цены на энергоносители в USD
Table 1. Utility costs (USD)

Энергоноситель / Utility	Цена, USD / Cost, USD
Электричество, кВт Electricity, kW	0.0775
Оборотная вода, т Cooling water, t	0.03
Греющий пар, кг Steam, kg	0.017

Моделирование и оптимизация традиционной схемы ЭР

Традиционная схема ЭР (Схема I) представлена на рис. 1. Схема состоит из двух колонн – колонны ЭР (ЭК) и колонны регенерации разделяющего агента (РК).

Для традиционного варианта организации ЭР по алгоритму, предложенному в [17], были определены оптимальные рабочие параметры. В процессе оптимизации определяли общее число тарелок в обеих колоннах, положение тарелок подачи питания в ЭК и РК, положение тарелки подачи разделяющего агента в ЭК, количество потока разделяющего агента. Для оптимизации использовали встроенные инструменты программного комплекса Aspen Plus, реализующие последовательный перебор параметров и оптимизацию по методу последовательного квадратичного программирования (SQP).

Итоговые рабочие параметры традиционной схемы ЭР при заданном составе (30 мас. % АС) исходной смеси представлены в табл. 2.

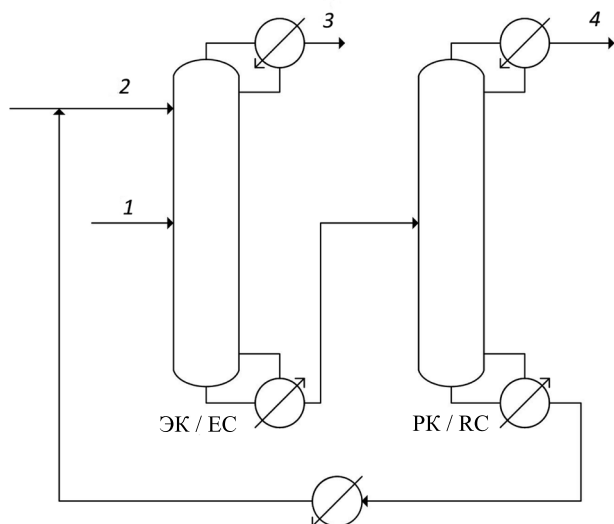


Рис. 1. Традиционная схема ЭР смеси АС–АА с разделяющим агентом БП:

ЭК – колонна ЭР; РК – колонна регенерации разделяющего агента. Здесь и далее: 1 – исходная смесь АС и АА; 2 – разделяющий агент БП; 3 – АС; 4 – АА.

Fig. 1. Conventional ED scheme of AAL–AAC mixture with BP as the entrainer. EC is ED column, RC is entrainer regeneration column. Hereinafter: (1) feed, (2) entrainer, (3) AAL, (4) AAC.

Таблица 2. Рабочие параметры традиционной схемы ЭР
Table 2. Operating parameters of conventional ED scheme

Рабочие параметры Operating parameters	Колонны / Columns	
	ЭК / EC	РК / RC
N_{total}	46	28
N_F	35	17
N_S	12	–
Q_{reb} , кВт / Q_{reb} , kW	299	375
Q_{cond} , кВт / Q_{cond} , kW	–275	–357
R	3.7	4.0
T_{cond} , °C	96.81	104.0
T_{reb} , °C	128.4	145.9
P_{cond} , кПа / P_{cond} , kPa	101.3	101.3
P_{reb} , кПа / P_{reb} , kPa	105.8	104.0
S , кг/ч / S , kg/h	2450	–
T_s , °C	120.0	–

Моделирование и оптимизация комплекса с ЧСТМП

Авторами [16] предложено эмпирическое правило, согласно которому применение комплексов с ЧСТМП нецелесообразно, когда флегмовое число в РК значительно меньше 1. В рассматриваемом случае значение $R_{PK} = 4.0$, что предполагает достижение значительного энергетического эффекта. На основе традиционной схемы ЭР было проведено моделирование схемы с ЧСТМП (Схема II), представленной на рис. 2.

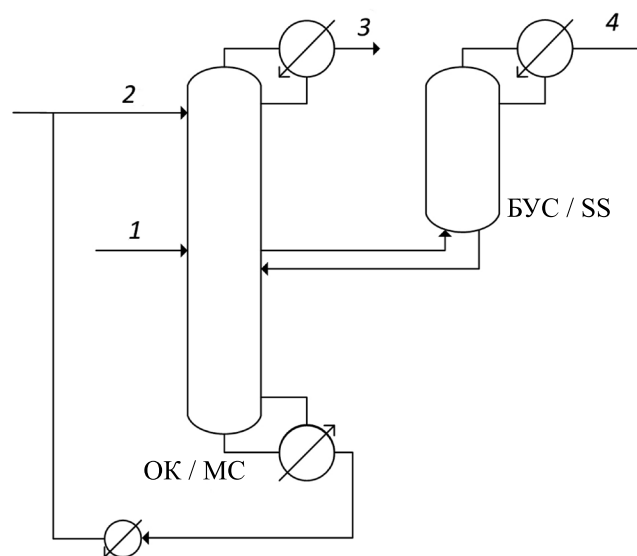


Рис. 2. Комплекс с ЧСТМП: ОК – основная колонна; БУС – боковая укрепляющая секция.

Fig. 2. PTCDS scheme: MC – main column, SS – side section.

Схема на рис. 2 получена преобразованием традиционной схемы (рис. 1) по алгоритмам [11, 12, 24]. Она представляет собой одну сложную колонну с боковой укрепляющей секцией (БУС). На следующем этапе по алгоритму, предложенному в [17] определяли величины потока и уровня подачи бокового отбора. По данным ряда исследований оптимальные значения других переменных, такие как номер тарелки подачи питания, тарелки подачи разделяющего агента и потока разделяющего агента в схемах с ЧСТМП не отличаются или отличаются незначительно от соответствующих параметров традиционной схемы [12, 24], поэтому оптимизация комплексов с ЧСТМП для снижения размерности задачи по этим параметрам может не проводиться. Для ряда тарелок бокового отбора при помощи инструмента SQP Optimization определяли его величину, соответствующую минимальной нагрузке на кипятильник Q_{reb} . Полученные на этом этапе данные приведены в табл. 3.

Таблица 3. Оптимизация рабочих параметров комплекса ЧСТМП. Размерность Q – [кВт]
Table 3. Operation parameters optimization of PTCDS. Q units are [kW]

N_V	V , кг/ч V , kg/h	$Q_{\text{reb}}^{\text{MC}}$	$Q_{\text{cond}}^{\text{SS}}$	R^{MC}	$Q_{\text{cond}}^{\text{SS}}$	R^{SS}
44	1721	611	–337	4.4	–162	1.4
45	1645	569	–335	4.2	–157	1.4
46	1622	532	–339	3.9	–154	1.4
47	1612	522	–327	3.7	–156	1.2
48	1692	521	–318	3.6	–161	1.3
49	1858	528	–311	3.4	–176	1.5
50	2214	560	–313	3.4	–206	1.9
51	2901	608	–305	3.4	–262	2.8

Видно, что минимальный поток бокового отбора наблюдается при значении $N_V = 47$, а минимальные энергетические затраты в кипятильнике – при $N_V = 48$. Оптимальные рабочие параметры комплекса представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оптимальные рабочие параметры комплекса ЧСТМП

Table 4. Optimal operating parameters of PTCDS

Рабочие параметры Operating parameters	Колонны / Columns	
	ОК / MC	БУС / SS
N_{total}	57	17
N_F	35	–
N_V	48	–
N_S	12	–
V , кг/ч / V , kg/h	1692	–
Q_{reb} , кВт / Q_{reb} , kW	521	–
Q_{cond} , кВт / Q_{cond} , kW	–318	–161
R	3.6	1.3
T_{cond} , °C	96.8	104.9
T_{reb} , °C	147.0	–
P_{cond} , кПа / P_{cond} , kPa	101.3	104.0
P_{reb} , кПа / P_{reb} , kPa	107.5	–
S , кг/ч / S , kg/h	2450	–
T_S , °C	120.0	–

Совместное применение комплекса с ЧСТМП и ТН

На основе комплекса с ЧСТМП, рассмотренного выше, была синтезирована схема совместного использования комплекса ЧСТМП с ТН открытого типа (Схема III), представленная на рис. 3.

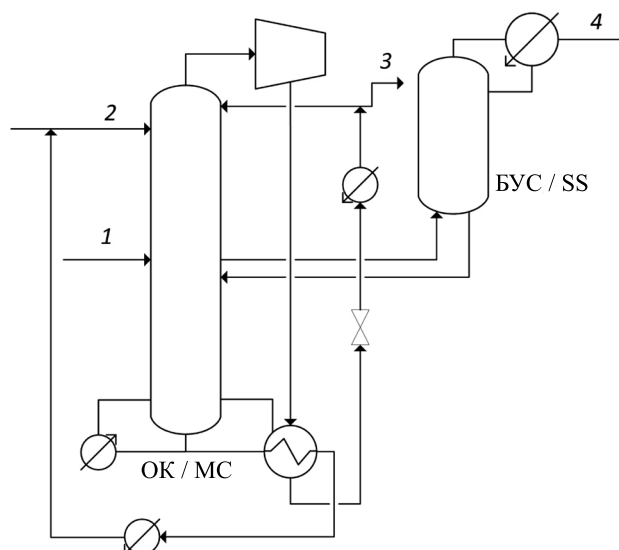


Рис. 3. Комплекс с ЧСТМП и ТН открытого типа: ОК – основная колонна; БУС – боковая укрепляющая секция.

Fig. 3. PTCDS scheme with open type: MC – main column, SS – side section.

Авторы [25] для предварительной оценки эффективности применения ТН на основе выражения КПД тепловой машины Карно и уравнения для расчета теплоты, требуемой для разделения, предложили коэффициент эффективности ТН C_{ef} :

$$C_{\text{ef}} = \frac{Q_{\text{reb}}}{A} = \frac{T_{\text{reb}}}{(T_{\text{reb}} - T_{\text{cond}})}, \quad (4)$$

где Q_{reb} – нагрузка на кипятильник колонны, A – термодинамическая работа, T_{cond} и T_{reb} – абсолютные температуры в конденсаторе и кипятильнике ректификационной колонны, соответственно.

Исходя из данных табл. 4, для комплекса с ЧСТМП $C_{\text{ef}} = 8.3$. В работе [25] отмечается, что применение ТН может быть целесообразно при значениях $C_{\text{ef}} > 5$.

Отметим, что при выводе выражения (4) изначально был принят ряд допущений и, в частности, он предназначался для оценки применимости ТН при разделении зеотропных смесей. Несмотря на это, в ряде работ критерий используется и в случаях применения комплексов с ЧСТМП с ТН при разделении азеотропных смесей, в том числе ЭР [20, 26, 27].

В качестве рабочего тела для ТН выбран паровой поток основной колонны, так как его теплосодержание больше, чем у верхнего парового потока БУС. При этом, необходимая для эффективного обогрева куба колонны температура парового потока обеспечивается при степени сжатия в компрессоре, равной 5.2. Известно, что высокая экономическая эффективность от применения ТН достигается при степени сжатия в компрессоре менее 3 [28, 29]. Таким образом, для корректного сравнения рассматриваемых схем необходима экономическая оценка, которая приведена далее.

Для ряда положений тарелки бокового отбора N_V и соответствующего им оптимального количества бокового отбора V , рассмотренного при оптимизации комплекса с ЧСТМП, подобраны рабочие параметры ТН открытого типа. Результаты представлены в табл. 5.

В данном случае $Q_{\text{reb}}^{\text{MC}}$ и $Q_{\text{cond}}^{\text{MC}}$ – нагрузки на вспомогательный кипятильник и конденсатор, соответственно, W_{comp} – потребляемая компрессором мощность, Q_{HE} – передаваемая в теплообменнике ТН теплота, $Q_{\text{red}}^{\text{HP}}$ – приведенные энергетические затраты, определенные по формуле (2).

Таблица 5. Зависимость рабочих параметров схем с ТН от N_V и V . Размерность Q и W – [кВт]
Table 5. Operation parameters' dependence on N_V and V for HP schemes. Q and W units are [kW]

N_V	V , кг/ч V , kg/h	$Q_{\text{reb}}^{\text{MC}}$	$Q_{\text{cond}}^{\text{SS}}$	R^{MS}	W_{comp}	Q_{HE}	$Q_{\text{red}}^{\text{HP}}$
44	1721	295	–86	4.4	62	331	481
45	1645	273	–81	4.2	60	302	453
46	1622	269	–74	3.9	54	276	431
47	1612	267	–71	3.7	52	263	423
48	1692	274	–68	3.6	49	248	421
49	1858	287	–66	3.4	48	240	431
50	2214	335	–66	3.4	47	230	476
51	2901	409	–65	3.4	46	224	547

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные на основе расчетных данных (табл. 3 и 5) итоговые зависимости нагрузок на кипятильник комплекса с ЧСТМП и приведенных энергозатрат при применении комплекса с ЧСТМП совместно с ТН от положения и количества бокового отбора показаны на рис. 4.

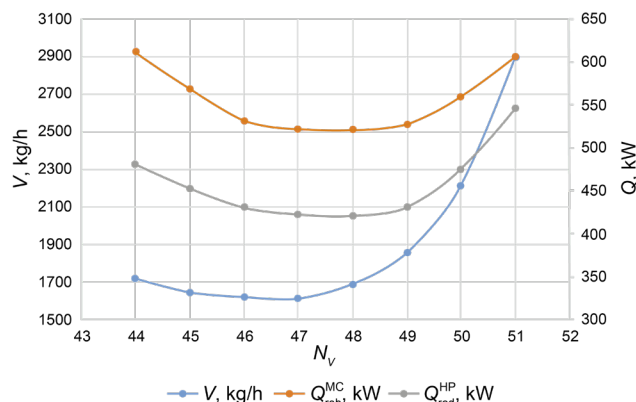


Рис. 4. Энергозатраты комплекса с ЧСТМП ($Q_{\text{cond}}^{\text{MC}}$, кВт), приведенные энергозатраты комплекса с ЧСТМП совместно с ТН ($Q_{\text{red}}^{\text{HP}}$, кВт) и оптимальное количество бокового отбора (V , кг/ч) в зависимости от положения тарелки бокового отбора (N_V).

Fig. 4. PTCDS heat duty ($Q_{\text{cond}}^{\text{MC}}$, kW), PTCDS with HP reduced heat duty ($Q_{\text{red}}^{\text{HP}}$, kW) and V , kg/h dependence on side-stream stage (N_V).

Из табл. 5 и рис. 4 видно, что с увеличением N_V уменьшается эффективность применения ТН, однако минимальные приведенные энергетические затраты $Q_{\text{red}}^{\text{HP}}$ наблюдаются при том же значении N_V и V , что и минимальные энергетические затраты комплекса ЧСТМП без ТН. Сравнение энергетических затрат традиционной схемы и наилучших вариантов комплекса с ЧСТМП и совместного применения комплекса с ЧСТМП и ТН представлено в табл. 6.

Как уже указывалось, для корректного сравнения рассмотренных решений необходимо произвести экономическую оценку. Для этого необходимо оценить некоторые конструкционные параметры ректификационных колонн – диаметр колонны (D) и высоту тарельчатой (насадочной) части (H), а также выбрать тип контактных устройств. Такая оценка была произведена с использованием программного комплекса Aspen Plus, результаты представлены в табл. 7.

Общие результаты экономической оценки, проведенной средствами Aspen Process Economic

Analyzer, и рассчитанные по формуле 3 на основании этих результатов значения ТАС приведены в табл. 8.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что для процесса ЭР смеси АС (30 мас. %) и АА (70 мас. %) с *n*-бутилпропионатом применение комплекса с ЧСТМП и такого же комплекса совместно с ТН позволяет значительно снизить энергетические затраты. При этом установлено, что изменение основных переменных (уровень подачи и величина потока бокового отбора),

Таблица 6. Энергетические затраты оптимальных схем с ЧСТМП (II) и совместным применением ЧСТМП и ТН (III) в сравнении с традиционной схемой ЭР (I)

Table 6. Energy duties of optimal PTCDS (II) and PTCDS with HP (III) schemes in comparison with conventional ED scheme (I)

Энергетические затраты Energy duties	Схема / Scheme		
	I	II	III
Q_{total} , кВт / Q_{total} , kW	674	521	274
W_{comp} , кВт / W_{comp} , kW	0	0	49
Q_{red} , кВт / Q_{red} , kW	674	521	421
ΔQ_{red} , %	0	22	38

Таблица 7. Конструкционные параметры колонн
Table 7. Construction parameters of columns

Колонна / Column	ЭК / EC	ПК / RC	ОК / MC	БУС / SS
D , м	0.6	0.75	0.7	0.45
H , м	19	11	23	3
Тип контактного устройства / Tray/pack type	Клапанные тарелки / Valve trays	Клапанные тарелки / Valve trays	Клапанные тарелки / Valve trays	Кольца Рашига / Raschig rings

Таблица 8. Экономическая оценка
Table 8. Economical evaluation

Экономические параметры Economic parameters	Схема / Scheme		
	I	II	III
OC, USD/год / OC, USD/year	222420	179493	132675
ΔOC , %	0	19.3	40.3
CC, USD	502400	368000	1077100
TAC10	272660	216293	240385
TAC20	247540	197893	186530
$\Delta TAC10$, %	0	20.7	11.8
$\Delta TAC20$, %	0	20.1	24.7

влияющих на энергетическую эффективность комплексов с ЧСТМП, влияет и на эффективность применения ТН в комплексе. Однако в рассмотренном случае минимальные энергетические затраты достигаются при одинаковых условиях в комплексах ЧСТМП как с ТН, так и без него. Снижение концентрации в исходной смеси компонента, выделяемого в дистилляте ЭК, приводит к снижению энергетиче-

ской и экономической эффективности применения ТН. По результатам экономической оценки по критерию полных годовых затрат при времени функционирования установки в 10 лет целесообразнее использовать комплекс с ЧСТМП без ТН. Однако при времени функционирования в 20 лет схема с ТН обеспечивает снижение полных годовых затрат на 24%, а комплекс ЧСТМП без ТН – на 20.1%.

Обозначения / Abbreviations

A – термодинамическая работа / thermodynamic work;

C_{ef} – коэффициент эффективности / efficiency factor;

CC – капитальные затраты / capital costs;

D – диаметр / diameter;

H – высота / height;

N – номер тарелки / plate number;

K – общее число колонн / total number of columns;

OC – эксплуатационные затраты / operating costs;

OT – срок эксплуатации установки / operating time;

P – абсолютное давление / absolute pressure;

Q – тепловая нагрузка / heat duty;

R – флегмовое число / reflux ratio;

S – расход разделяющего агента / flow rate of an entrainer;

T – температура / temperature;

TAC – полные годовые затраты / total annual costs;

TAC_{10} – полные годовые затраты при сроке функционирования в 10 лет / total annual costs with a 10-year operating life;

TAC_{20} – полные годовые затраты при сроке функционирования в 20 лет / total annual costs with a 20-year operating life;

V – боковой отбор / side flow;

W – потребляемая мощность / power consumption;

АС – аллиловый спирт / AAL – allyl alcohol;

АА – аллилацетат / AAC – allyl acetate;

БУС – боковая укрепляющая секция / SS – side section;

БП – *n*-бутилпропионат / BP – *n*-butyl propionate;

ОК – основная колонна / MC – main column;

РК – колонна регенерации экстрактивного агента / RC – entrainer regeneration column;

ТН – тепловой насос / HP – heat pump;

ЧСТМП – частично связанные тепловые и материальные потоки / PTCDs – partially thermally coupled distillation sequence;

ЭК – колонна экстрактивной ректификации / EC – extractive distillation column;

ЭР – экстрактивная ректификация / ED – extractive distillation.

Индексы / Indices

comp – компрессор / compressor;

cond – конденсатор / condenser;

i – номер колонны / numbers of the column;

F – питание / feed;

HE – теплообменник / heat exchanger;

HP – тепловой насос / heat pump;

min – минимальное значение / the minimum value;

opt – оптимальное значение / optimal value;

reb – кипятильник / reboiler;

red – приведенный / reduced;

S – экстрактивный агент / entrainer;

total – суммарный.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Государственного задания РТУ МИРЭА, тема № 0706-2020-0020.

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the state task of MIREA – Russian Technological University, No. 0706-2020-0020.

Вклад авторов

П.С. Клаузнер – планирование и проведение исследований, анализ материалов исследований, написание текста статьи;

Д.Г. Рудаков – проведение исследований, анализ материалов исследований;

Е.А. Анохина – руководство и научное консультирование;

А.В. Тимошенко – формулировка научной концепции работы, общее руководство.

Authors' contributions

P.S. Klauzner – planning and conducting research, analyzing research materials, writing the manuscript;

D.G. Rudakov – conducting research, analyzing research materials;

E.A. Anokhina – management and scientific consulting;

A.V. Timoshenko – formulation of the scientific concept, general management.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев А.А., Кацман Е.А. Аллилацетат и синтезы на его основе. *Катализ и нефтехимия*. 2001;7:27–39.
2. Анохина Е.А., Кардона К., Писаренко Ю.А., Саксонова О.И., Пономарев В.Н. Основные этапы разработки совмещенных процессов на примере НСРРП получения аллилового спирта бутанолизом аллилацетата. Часть 1. *Хим. пром.* 1996;9:3–9.
3. Анохина Е.А., Кардона К., Писаренко Ю.А., Саксонова О.И., Пономарев В.Н. Основные этапы разработки совмещенных процессов на примере НСРРП получения аллилового спирта бутанолизом аллилацетата. Часть 2. *Хим. пром.* 1996;11:689–693.
4. Клаузнер П.С., Рудаков Д.Г., Анохина Е.А., Тимошенко А.В. Применение комплекса с частично связанными тепловыми и материальными потоками и тепловых насосов в экстрактивной ректификации смеси аллиловый спирт – аллилацетат с *n*-бутилпропионатом. *Химия и технол. орг. веш.* 2020;4(16):42–56.
5. You X., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Improved design and efficiency of the extractive distillation process for acetone–methanol with water. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(1):491–501. <https://doi.org/10.1021/ie503973a>
6. Luyben W.L. Distillation column pressure selection. *Sep. Purif. Technol.* 2016;168:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.05.015>
7. Luyben W.L. Control of heat-integrated extractive distillation processes. *Comp. Chem. Eng.* 2018;111:267–277. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2017.12.008>
8. Tiverios P.G., van Brunt V. Extractive distillation solvent characterization and shortcut design procedure for methylcyclohexane–toluene mixtures. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000;39(6):1614–1623. <https://doi.org/10.1021/ie990654k>
9. Петлюк Ф.Б., Серафимов Л.А. *Многокомпонентная ректификация, теория и расчет*. М.: Химия; 1983. 304 с.
10. Петлюк Ф.Б., Платонов В.М., Славинский Д.М. Термодинамически оптимальный способ разделения многокомпонентных смесей. *Хим. пром.* 1965;3:206–211.
11. Тимошенко А.В., Моргунов А.В., Анохина Е.А. Синтез схем экстрактивной ректификации азеотропных смесей в комплексах колонн с частично связанными тепловыми и материальными потоками. *Теор. основы хим. технол.* 2007;41(6):649–654.
12. Анохина Е.А. Энергосбережение в процессах экстрактивной ректификации. *Вестник МИТХТ*. 2013;8(5):3–19.
13. Wang C., Guang C., Cui Y., Wang C., Zhang Z. Compared novel thermally coupled extractive distillation sequences for separating multi-azeotropic mixture of acetone/nitrile/benzene/methanol. *Chem. Eng. Res. Des.* 2018;136:513–528. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.06.017>

REFERENCES

1. Grigoriev A.A., Katsman E.A. Allylacetate and Syntheses on Its Basis. *Kataliz i neftekhimiya = Catalysis and Petrochemistry*. 2001;7:27–39 (in Russ.).
2. Anokhina E.A., Kardona K., Pisarenko Y.A., Saksonova O.I., Ponomarev V.N. The main stages of the combined processes development on the example of NSRRP for the production of allyl alcohol by butanolysis of allyl acetate. Part 1. *Khim. Prom. = Chem. Ind.* 1996;9:3–9 (in Russ.).
3. Anokhina E.A., Kardona K., Pisarenko Y.A., Saksonova O.I., Ponomarev V.N. The main stages of the combined processes development on the example of NSRRP for the production of allyl alcohol by butanolysis of allyl acetate. Part 2. *Khim. Prom. = Chem. Ind.* 1996;11:689–693 (in Russ.).
4. Klauzner P.S., Rudakov D.G., Anokhina E.A., Timoshenko A.V. Application of a complex with partially coupled thermal and energy flows and heat pumps in extractive distillation of allyl alcohol–allyl acetate mixture with *n*-butylpropionate. *Chem. Technol. of Org. Subst.* 2020;4(16):42–56 (in Russ.).
5. You X., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Improved design and efficiency of the extractive distillation process for acetone–methanol with water. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(1):491–501. <https://doi.org/10.1021/ie503973a>
6. Luyben W.L. Distillation column pressure selection. *Sep. Purif. Technol.* 2016;168:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2016.05.015>
7. Luyben W.L. Control of heat-integrated extractive distillation processes. *Comp. Chem. Eng.* 2018;111:267–277. <https://doi.org/10.1016/j.compchemeng.2017.12.008>
8. Tiverios P.G., van Brunt V. Extractive distillation solvent characterization and shortcut design procedure for methylcyclohexane–toluene mixtures. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000;39(6):1614–1623. <https://doi.org/10.1021/ie990654k>
9. Petlyuk F.B., Serafimov L.A. *Mnogokomponentnaya rektifikatsiya. Teoriya i raschet (Distillation of Multicomponent Mixtures. Theory and Calculation)*. Moscow: Khimiya; 1983. 304 p. (in Russ.).
10. Petlyuk F.B., Platonov B.M., Slavinskii D.M. The thermodynamic optimal methods of separation of multicomponent mixtures. *Khim. Prom. = Chem. Ind.* 1965;3:206–211 (in Russ.).
11. Timoshenko A.V., Morgunov A.V., Anokhina E.A. Flowsheet synthesis for extractive distillation of azeotropic mixtures in systems consisting of columns with partially coupled heat and material flows. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2007;41(6):845–850. <https://doi.org/10.1134/S0040579507060097>

14. Gutierrez-Guerra R., Segovia-Hernández J.G., Hernandez S., Bonilla-Petriciolet A., Hernández H. Design and Optimization of Thermally Coupled Extractive Distillation Sequences. *Comp. Aid. Chem. Eng.* 2009;26:189–194. [https://doi.org/10.1016/S1570-7946\(09\)70032-X](https://doi.org/10.1016/S1570-7946(09)70032-X)
15. Yang A., Sy Y., Chien I.L., Jin S., Yan C., Wei S., Shen W., et al. Investigation of an energy-saving double-thermally coupled extractive distillation for separating ternary system benzene/toluene/cyclohexane. *Energy*. 2019;186:115756. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2019.07.086>
16. Anokhina E., Timoshenko A. Criterion of the energy effectiveness of extractive distillation in the partially thermally coupled columns. *Chem. Eng. Res. Des.* 2015;99:65–175. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2015.03.006>
17. Anokhina E.A., Timoshenko A.V., Akishin A.Y., Remizova A.V. Benzene purification from thiophene using dimethylformamide as an entrainer in thermally coupled extractive distillation columns. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;146(5):391–403. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.04.003>
18. Gerbaud V., Rodriguez-Donis I., Hegelyc L., Lange P., Denis F., Youe X.Q. Review of extractive distillation. Process design, operation, optimization and control. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;141:229–271. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.09.020>
19. You X., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Reducing process cost and CO₂ emissions for extractive distillation by double-effect heat integration and mechanical heat pump. *App. Energy*. 2016;166:128–140. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2016.01.028>
20. Luo H., Bildea C.S., Kiss A.A. Novel Heat-pump-assisted extractive distillation for bioethanol purification. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(7):2208–2213. <https://doi.org/10.1021/ie504459c>
21. Wang C., Zhuang Y., Liu L., Zhang L., Du J. Heat pump assisted extractive distillation sequences with intermediate-boiling entrainer. *App. Therm. Eng.* 2021;186:116511. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2020.116511>
22. Gu J., You X., Tao C., Li J. Analysis of heat integration, intermediate reboiler and vapor recompression for the extractive distillation of ternary mixture with two binary azeotropes. *Chem. Eng. Process.* 2019;142:107546. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.107546>
23. Aurangzeb Md., Jana A.K. Vapor recompression with interreboiler in a ternary dividing wall column: Improving energy efficiency and savings, and economic performance. *App. Therm. Eng.* 2018;147:1009–1023. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2018.11.008>
24. Тимошенко А.В., Анохина Е.А., Рудаков Д.Г., Тимофеев В.С., Тациевская Г.И., Матюшенкова Ю.В. Энергосбережение в ректификации с использованием комплексов со связанными потоками. *Вестник МИТХТ*. 2011;6(4):28–39.
25. Plesu V., Bonet-Ruiz A.E., Bonet J., Llorens J. Simple equation for suitability of heat pump use in distillation. *Comp. Aided Chem. Eng.* 2014;33:1327–1332. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63455-9.50056-8>
26. Patraşcu I., Bildea C.S., Kiss A.A. Eco-efficient Downstream Processing of Biobutanol by Enhanced Process Intensification and Integration. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018;6(4):5452–5461. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b00320>
27. Shi P., Zhang Q., Zeng A., Ma Y., Yuan X. Eco-efficient vapor recompression-assisted pressure-swing distillation process for the separation of a maximum-boiling azeotrope. *Energy*. 2020;196(13):117095. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2020.117095>
- [Original Russian Text: Timoshenko A.V., Morgunov A.V., Anokhina E.A. Flowsheet synthesis for extractive distillation of azeotropic mixtures in systems consisting of columns with partially coupled heat and material flows. *Teor. Osnovy Khim. Tekhnol.* 2007;41(6):649–655 (in Russ.).]
12. Anokhina E.A. Energy saving in extractive distillation. *Vestnik MITHT (Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.)* 2013;8(5):3–19. (in Russ.).
13. Wang C., Guang C., Cui Y., Wang C., Zhang Z. Compared novel thermally coupled extractive distillation sequences for separating multi-azeotropic mixture of acetonitrile/benzene/methanol. *Chem. Eng. Res. Des.* 2018;136:513–528. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.06.017>
14. Gutierrez-Guerra R., Segovia-Hernández J.G., Hernandez S., Bonilla-Petriciolet A., Hernández H. Design and Optimization of Thermally Coupled Extractive Distillation Sequences. *Comp. Aid. Chem. Eng.* 2009;26:189–194. [https://doi.org/10.1016/S1570-7946\(09\)70032-X](https://doi.org/10.1016/S1570-7946(09)70032-X)
15. Yang A., Sy Y., Chien I.L., Jin S., Yan C., Wei S., Shen W., et al. Investigation of an energy-saving double-thermally coupled extractive distillation for separating ternary system benzene/toluene/cyclohexane. *Energy*. 2019;186:115756. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2019.07.086>
16. Anokhina E., Timoshenko A. Criterion of the energy effectiveness of extractive distillation in the partially thermally coupled columns. *Chem. Eng. Res. Des.* 2015;99:65–175. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2015.03.006>
17. Anokhina E.A., Timoshenko A.V., Akishin A.Y., Remizova A.V. Benzene purification from thiophene using dimethylformamide as an entrainer in thermally coupled extractive distillation columns. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;146(5):391–403. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.04.003>
18. Gerbaud V., Rodriguez-Donis I., Hegelyc L., Lange P., Denis F., Youe X.Q. Review of extractive distillation. Process design, operation, optimization and control. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019;141:229–271. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.09.020>
19. You X., Rodriguez-Donis I., Gerbaud V. Reducing process cost and CO₂ emissions for extractive distillation by double-effect heat integration and mechanical heat pump. *App. Energy*. 2016;166:128–140. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2016.01.028>
20. Luo H., Bildea C.S., Kiss A.A. Novel Heat-pump-assisted extractive distillation for bioethanol purification. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(7):2208–2213. <https://doi.org/10.1021/ie504459c>
21. Wang C., Zhuang Y., Liu L., Zhang L., Du J. Heat pump assisted extractive distillation sequences with intermediate-boiling entrainer. *App. Therm. Eng.* 2021;186:116511. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2020.116511>
22. Gu J., You X., Tao C., Li J. Analysis of heat integration, intermediate reboiler and vapor recompression for the extractive distillation of ternary mixture with two binary azeotropes. *Chem. Eng. Process.* 2019;142:107546. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.107546>
23. Aurangzeb Md., Jana A.K. Vapor recompression with interreboiler in a ternary dividing wall column: Improving energy efficiency and savings, and economic performance. *App. Therm. Eng.* 2018;147:1009–1023. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2018.11.008>
24. Timoshenko A.V., Anokhina E.A., Rudakov D.G., Timofeev V.S., Tatsievskaya G.I., Matyushenkova Yu.V. Power saving in distillation using complexes with coupled flows. *Vestnik MITHT (Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.)* 2011;6(4):28–39 (in Russ.).

28. Reay D.A., Macmichael D. *Heat pumps. Design and applications*. UK: Pergamon Press; 1979. 302 p.
29. Kiss A.A., Ferreira C.A. *Heat Pumps in Chemical Process Industry*. US-FL: CRC Press; 2016. 442 p. <https://doi.org/10.1201/9781315371030>

25. Plesu V., Bonet-Ruiz A.E., Bonet J., Llorens J. Simple equation for suitability of heat pump use in distillation. *Comp. Aided Chem. Eng.* 2014;33:1327–1332. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63455-9.50056-8>

26. Patraşcu I., Bildea C. S., Kiss A. A. Eco-efficient Downstream Processing of Biobutanol by Enhanced Process Intensification and Integration. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018;6(4):5452–5461. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b00320>

27. Shi P., Zhang Q., Zeng A., Ma Y., Yuan X. Eco-efficient vapor recompression-assisted pressure-swing distillation process for the separation of a maximum-boiling azeotrope. *Energy*. 2020;196(13):117095. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2020.117095>

28. Reay D.A., Macmichael D. *Heat pumps. Design and applications*. UK: Pergamon Press; 1979. 302 p.

29. Kiss A.A., Ferreira C.A. *Heat Pumps in Chemical Process Industry*. US-FL: CRC Press; 2016. 442 p. <https://doi.org/10.1201/9781315371030>

Об авторах:

Клаузнер Павел Сергеевич, ассистент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: klauzner@mirea.ru. ResearcherID AAJ-7842-2021, <https://orcid.org/0000-0001-5844-549X>

Рудаков Данила Григорьевич, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: rudakov@mitht.ru. Scopus Author ID 37018548000, ResearcherID M-5241-2014, <https://orcid.org/0000-0002-9892-7909>

Анохина Елена Анатольевна, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: anokhina.ea@mail.ru. Scopus Author ID 6701718055, ResearcherID E-5022-2016.

Тимошенко Андрей Всеволодович, д.т.н., профессор кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: timoshenko@mitht.ru. Scopus Author ID 56576076700, ResearcherID Y-8709-2018.

About the authors:

Pavel S. Klauzner, Assistant, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: klauzner@mirea.ru. ResearcherID AAJ-7842-2021, <https://orcid.org/0000-0001-5844-549X>

Danila G. Rudakov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: rudakov@mitht.ru. Scopus Author ID 37018548000, ResearcherID M-5241-2014, <https://orcid.org/0000-0002-9892-7909>

Elena A. Anokhina, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: anokhina.ea@mail.ru. Scopus Author ID 6701718055, ResearcherID E-5022-2016.

Andrey V. Timoshenko, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: timoshenko@mitht.ru. Scopus Author ID 56576076700, ResearcherID Y-8709-2018.

Поступила: 19.04.2021; получена после доработки: 27.05.2021; принята к опубликованию: 10.06.2021.
The article was submitted: April 19, 2021; approved after reviewing: May 27, 2021; accepted for publication: June 10, 2021.

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-225-231>



УДК 57.083.18

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Особенности оптимизации мультипраймерной ПЦР
для выявления возбудителей инфекционной пневмонии
человека**

Е.С. Клочихина[@], В.Е. Шершов, В.Е. Кузнецова, С.А. Лапа, А.В. Чудинов

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, 119991 Россия

[@] Автор для переписки, e-mail: arctickate@yandex.ru

Аннотация

Цели. Разработка мультипраймерной системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленной на одновременное выявление шести основных бактериальных возбудителей пневмонии человека; выявление параметров и закономерностей, имеющих важное значение для оптимизации мультипраймерной системы, в том числе для разработки систем ПЦР в иммобилизованной фазе (на биологическом микрочипе).

Методы. Для определения оптимальных параметров системы использовали методы ПЦР в т.н. «моноплексном» и мультиплексном форматах.

Результаты. Сконструированы праймеры, и оптимизирован температурно-временной профиль проведения ПЦР в объеме для выявления *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*. Выявлены закономерности конструирования праймеров для ПЦР в иммобилизованной фазе.

Выводы. Изученные закономерности особенностей оптимизации мультипраймерных систем позволили разработать прототип системы, способной специфично выявлять шесть клинически значимых возбудителей пневмонии человека. Прототип системы может быть расширен для анализа вирусных и грибковых патогенов и применяться в клинической диагностике. Результаты изучения особенностей мультиплексной ПЦР в иммобилизованной фазе привели к созданию прототипа системы для выявления патогенных агентов на биологическом микрочипе.

Ключевые слова: инфекционная пневмония, мультиплексная ПЦР, биочипы, COVID-19

Для цитирования: Клочихина Е.С., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Лапа С.А., Чудинов А.В. Особенности оптимизации мультипраймерной ПЦР для выявления возбудителей инфекционной пневмонии человека. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(3):225–231. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-225-231>

RESEARCH ARTICLE

Specificities of multi-primer polymerase chain reaction optimization for the detection of infectious pneumonia agents in human

Ekaterina S. Klochikhina[@], Valeriy E. Shershov, Viktoria E. Kuznetsova, Sergey A. Lapa, Alexander V. Chudinov

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: arctickate@yandex.ru

Abstract

Objectives. The objectives of this work are the development of a multi-primer system based on the polymerase chain reaction (PCR) aimed at the simultaneous detection of six bacterial pathogens that cause human pneumonia and the determination of the parameters important for the optimization of this multi-primer system, including solid-phase PCR systems (biological microarrays).

Methods. To determine the optimal parameters of the system, PCR methods were used in monoplex and multiplex formats.

Results. Primers for *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Streptococcus pneumoniae* detection were designed, and the PCR cycling conditions were optimized. The patterns of primer design for solid-phase PCR were revealed.

Conclusions. The developed prototype of a system specifically identifies six clinically significant bacterial pathogens. It could be expanded for the analysis of viral and fungal pathogens and used in clinical diagnostics. A prototype of a system for pathogenic agent detection in the immobilized phase (biological microarray) was created.

Keywords: infectious pneumonia, multiplex PCR, biochips, COVID-19

For citation: Klochikhina E.S., Shershov V.E., Kuznetsova V.E., Lapa S.A., Chudinov A.V. Specificities of multi-primer polymerase chain reaction optimization for the detection of infectious pneumonia agents in human. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):225–231 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-225-231>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная пневмония представляет собой спектр различающихся по этиологии и патогенезу заболеваний органов дыхательной системы [1]. Точное и своевременное определение возбудителя, вызвавшего поражения, имеет важное значение в разработке успешных схем лечения [2], а также контроля зараженных, что является актуальной проблемой в условиях пандемии COVID-19, когда помимо вирусного заболевания поступающие в медицинские

учреждения пациенты сталкиваются со вторичными внутрибольничными инфекциями [3].

Для идентификации возбудителей пневмонии, которыми могут выступать вирусы, бактерии или грибки, можно использовать стандартные методики этиологической диагностики, например, посевы, что зачастую неудобно из-за ограничений в работе с биологическими образцами и проведения длительных и трудоемких работ по культивированию, выделению и дальнейшему определению патогенных агентов [4, 5]. По этим причинам часто необходима

более точная и быстрая идентификация для правильного лечения [6].

Сегодня все большее распространение получают молекулярно-генетические методы анализа типа различных вариаций полимеразной цепной реакции (ПЦР). Их применение выгодно отличается относительной легкостью, точностью и чувствительностью результатов, а также быстротой [4], что важно для лечения заболеваний с высокой динамикой развития патологического процесса.

Данная работа посвящена разработке и оптимизации ПЦР для одновременного обнаружения шести бактериальных возбудителей пневмонии человека *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*. В описанном подходе амплифицировали участки маркерных генов возбудителей в одном общем объеме, получаемые продукты разделяли электрофоретическим методом. По длинам обнаруженных амплифицированных фрагментов идентифицировали конкретный возбудитель.

На примере разработанной системы описаны важные особенности оптимизации мультипраймерной ПЦР, в том числе – для применения в иммобилизованной фазе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Штаммы

В работе использована деконтаминированная полногеномная ДНК бактериальных штаммов из коллекции Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (п. Оболенск, Серпухов, Московская область, Россия). Выделение ДНК из клеточных культур осуществляли СТАВ-методом [7].

Праймеры

Множественное выравнивание последовательностей геномных мишеней проводили с помощью алгоритма ClustalW¹. Конструирование праймеров осуществляли с помощью сетевого ресурса Integrated DNA Technologies², анализ специфичности проводили с помощью алгоритма BLAST³ (*National Institutes of Health*, США). Последовательности, видоспецифичность, генетические мишени и длина ПЦР-продуктов для всех использованных пар праймеров приведены ниже:

S. aureus, ген *ebpS*, прямой *ebpS*-f (5'-ACTCGACTGAGGATAAAGCGTCT-3'), обратный *ebpS*-r (5'-CCTCCAAATATCGCTAATGCACC-3'), длина продукта – 283 пар оснований (п.о.), вложенные обратные R1 (5'-NH₂-CCTCCAAATATCGCTAATGCACC-3'), R2 (5'-NH₂-GGTAACAATACTTTGGCCATGCCACC-3'), вложенные прямые F1 (5'-CTGCCGCTTCAAAACCACATGCC-3'), F2 (5'-AAAAGGTGGCATGGCCAAAGT-3'), F3 (5'-AGCAAGTAATAGTGCTTCTGCCG-3').

S. pneumoniae, ген *cpsB*, прямой *cpsB*-f1 (5'-TTGATGTAGATGACGGTCCCAAG-3'), обратный *cpsB*-r1 (5'-TATATCTCTGCGCCATAAGCAAT-3'), длина ПЦР-продукта – 217 п.о., вложенные обратные R3 (5'-NH₂-TATATCTCTGCGCCATAAGCAAT-3'), R4 (5'-NH₂-CGAACCTGAAGAAAGTTTTCTG-3'), R5 (5'-NH₂-GCAATGACTAAATCATCTGCCAC-3'), вложенные прямые F4 (5'-GCGAACCATTGTCTCTACCTCTC-3'), F5 (5'-TCTACCTCTCACCGTCGCAAGGG-3'), F6 (5'-TGGCAGAATCCTACAGGCAGG-3').

L. pneumophila, ген *sidA*, прямой *sidA*-f (5'-TTCCACTGGTGGGTGGGGTTTTG-3'), обратный *sidA*-r (5'-TCATGTTGGAGTTCTATGGCACG-3'), длина ПЦР-продукта – 369 п.о.

H. influenza, ген *fucK*, прямой *fucK*-f (5'-TGCTCACTCAACGCTTAAGTGGT-3'), обратный *fucK*-r (5'-TTCTGGGCTAATGGTGTACGTAA-3'), длина ПЦР-продукта – 193 п.о.

P. aeruginosa, ген *oprL*, прямой *oprL*-f (5'-GCGTGCGATCACCACCTTCTACT-3'), обратный *oprL*-r (5'-TTCTTCAGCTCGACGCGACGGTT-3'), длина ПЦР-продукта – 321 п.о.

K. pneumoniae, ген *gmpA*, прямой *gmpA*-f (5'-ATCAATAGCAATTAAGCACA AAAA-3'), обратный *gmpA*-r (5'-TCATAATCACACCCTTTAGGATA-3'), длина ПЦР-продукта – 177 п.о.

Мультиплексная ПЦР

Реакционная смесь (30 мкл) содержала 1.5 единиц Taq-полимеразы (*Thermo Scientific*, США) в буфере той же фирмы, dNTP в концентрации 200 мкМ каждого, пять пар специфичных праймеров и полногеномную бактериальную матрицу (либо смесь бактериальных ДНК). Реакцию проводили на ДНК-амплификаторе MiniCycler (*MJResearch*, США) при следующих условиях: 95 °С в течение 5 мин (начальная денатурация); 30 циклов по 20 с при 95 °С, 30 с при 66 °С и 30 с при 72 °С; завершающая инкубация в течение 5 мин при 72 °С. Градиентную ПЦР и определение чувствительности системы с помощью ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе IQ5 (*Bio-Rad*, США). Продукты ПЦР разделяли в 4% агарозном геле, окрашивали бромистым этидием. Тип анализируемой ДНК определяли по длинам продуктов амплификации в ультрафиолете.

¹ Clustal: Multiple Sequence Alignment. URL: www.clustal.org (дата обращения 15.12.2020 [accessed December 15, 2020]).

² Integrated DNA Technologies. URL: www.idtdna.com (дата обращения 15.12.2020 [accessed December 17, 2020]).

³ Basic Local Alignment Search Tool. URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> (дата обращения 15.12.2020 [accessed December 15, 2020]).

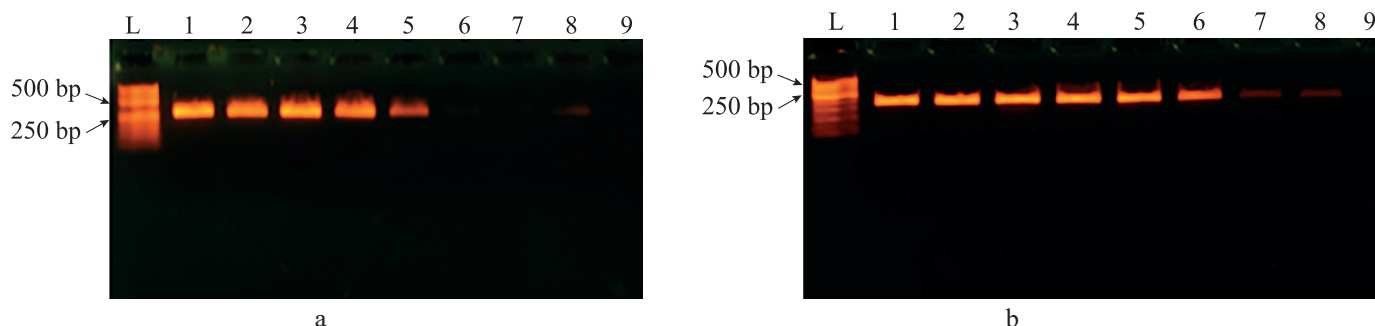


Рис. 1. Электрофореграммы ПЦР-продуктов градиентных ПЦР. L – маркер длин GeneRuler 50bp (*Thermo Scientific*, США). 4% агарозный гель, окрашивание бромистым этидием.

a – *S. aureus*. Температура отжига праймеров, лунка: 1 – 65.0 °C, 2 – 65.6 °C, 3 – 66.5 °C, 4 – 67.7 °C, 5 – 69.5 °C, 6 – 70.8 °C, 7 – 71.7 °C, 8 – 72.0 °C, 9 – отрицательный контроль;

б – *L. pneumophila*. Температура отжига праймеров, лунка: 1 – 57.0 °C, 2 – 58.2 °C, 3 – 60.0 °C, 4 – 62.7 °C, 5 – 66.5 °C, 6 – 69.3 °C, 7 – 71.0 °C, 8 – 72.0 °C, 9 – отрицательный контроль.

Fig. 1. Electropherograms of PCR products of gradient PCR. L – GeneRuler 50bp length marker (*Thermo Scientific*, USA). 4% agarose gel, coloring with ethidium bromide.

(a) *S. aureus*. Primers annealing temperatures: Well 1: 65.0 °C, Well 2: 65.6 °C, Well 3: 66.5 °C, Well 4: 67.7 °C, Well 5: 69.5 °C, Well 6: 70.8 °C, Well 7: 71.7 °C, Well 8: 72.0 °C, Well 9: negative control;

(b) *L. pneumophila*. Primers annealing temperatures: Well 1: 57.0 °C, Well 2: 58.2 °C, Well 3: 60.0 °C, Well 4: 62.7 °C, Well 5: 66.5 °C, Well 6: 69.3 °C, Well 7: 71.0 °C, Well 8: 72.0 °C, Well 9: negative control.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для шести наиболее важных возбудителей пневмонии были выбраны генетические мишени и сконструированы праймеры для осуществления мультиплексной ПЦР [8–16].

При конструировании последовательностей праймеров руководствовались общими требованиями: видовой специфичностью и внутривидовой консервативностью выбранных участков генетических мишеней. Вручную были выбраны участки для отжига праймеров, учитывалась также необходимость получения различных длин ПЦР-продуктов для удобства последующей детекции возбудителей электрофоретическим разделением. Для каждой олигонуклеотидной последовательности определяли физико-химические характеристики, проводили процедуру BLAST-анализа и исследовали на предмет образования димеров, шпилек и других вторичных структур.

В качестве первоначальных условий амплификации для последующей оптимизации были выбраны следующие значения: денатурация при 95 °C и 30 циклов по 20 с при 95 °C, 30 с при 57 °C и 30 с при 72 °C. Для возбудителей *S. aureus* и *L. pneumophila* проводили градиентные «моноплексные» ПЦР, по результатам которых увеличили температуру отжига до 66 °C (рис. 1).

В новом температурно-временном цикле проводили «моноплексные» варианты ПЦР для остальных четырех возбудителей, проверяя работу праймеров и сверяя длины ПЦР-продуктов с теоретическими, после чего в режиме смеси ДНК-матриц (рис. 2)

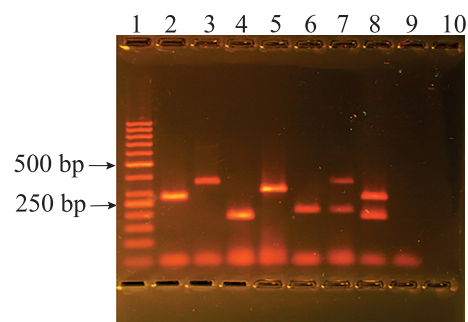


Рис. 2. Электрофоретическое разделение ПЦР-продуктов мультиплексной ПЦР со смесью праймеров. 1 – маркер длин GeneRuler 50bp (*Thermo Scientific*, США), 2 – *S. aureus*, 3 – *L. pneumophila*, 4 – *H. influenzae*, 5 – *P. aeruginosa*, 6 – *S. pneumoniae*, 7 – *L. pneumophila* + *S. pneumoniae*, 8 – *S. pneumoniae* + *H. Influenzae* + *S. aureus*. 4% агарозный гель, окрашивание бромистым этидием.

Fig. 2. Electrophoretic separation of PCR products by multiplex PCR with a mixture of primers.

(1) GeneRuler 50bp length marker (*Thermo Scientific*, USA), (2) *S. aureus*, (3) *L. pneumophila*, (4) *H. influenzae*, (5) *P. aeruginosa*, (6) *S. pneumoniae*, (7) *L. pneumophila* + *S. pneumoniae*, (8) *S. pneumoniae* + *H. Influenzae* + *S. aureus*.

The PCR products were separated in 4% agarose gel and colored with ethidium bromide.

нескольких возбудителей подтверждали их специфичность и способность выявлять только «свои» возбудители, не давая ложноположительных результатов.

Результат дифференциального обнаружения ДНК возбудителя в образце методом мультиплексной ПЦР показан на рис. 3.

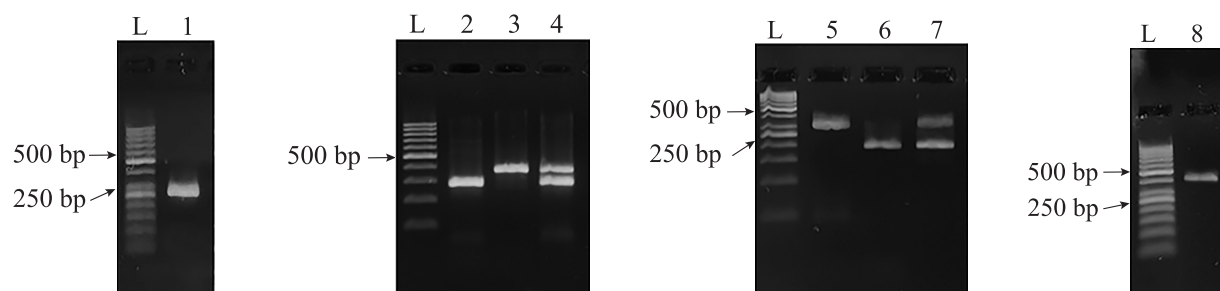


Рис. 3. Определение ДНК возбудителя электрофоретическим разделением ПЦР-продуктов.

L – маркер длин GeneRuler 50bp (*Thermo Scientific*, США), 1 – *S. pneumoniae*, 2 – *S. aureus*, 3 – *L. pneumophila*, 4 – *S. aureus* + *L. pneumophila*, 5 – *H. influenzae*, 6 – *P. aeruginosa*, 7 – *H. influenzae* + *P. aeruginosa*, 8 – *K. pneumoniae*. 4% агарозный гель, окрашивание бромистым этидием.

Fig. 3. Determination of the pathogen DNA by electrophoretic separation of PCR products.

L – GeneRuler 50bp length marker (*Thermo Scientific*, USA), (1) *S. pneumoniae*, (2) *S. aureus*, (3) *L. pneumophila*, (4) *S. aureus* + *L. pneumophila*, (5) *H. influenzae*, (6) *P. aeruginosa*, (7) *H. influenzae* + *P. aeruginosa*, (8) *K. pneumoniae*. The PCR products were separated in 4% agarose gel and colored with ethidium bromide.

Для *S. aureus* и *S. pneumoniae* были сконструированы специфичные праймеры для последующей иммобилизации на биочипе с включением флуоресцентно-меченных нуклеотидов в иммобилизованную растущую цепь, в разработке также руководствовались вышеописанными принципами. Высокая чувствительность сконструированных для иммобилизации праймеров была подтверждена ПЦР в объеме, проводимой в условиях оптимального температурно-временного профиля, выявленного ранее. Результаты «моноплексных» ПЦР в объеме для *S. aureus* и *S. pneumoniae* представлены на рис. 4 и 5. Из форегграмм видно, что длины ПЦР-продуктов, получаемых с применением различных комбинаций праймеров, хорошо соответствуют теоретическим.

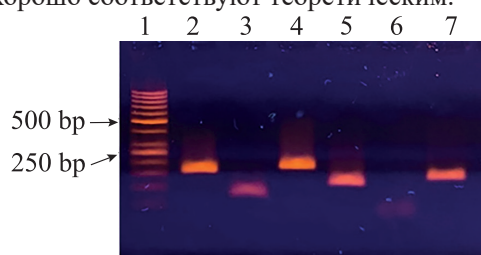


Рис. 4. Электрофоретическое разделение ПЦР-продуктов *S. aureus*. 1 – маркер длин GeneRuler 50bp (*Thermo Scientific*, США), 2 – R1+F1 (163 пар оснований (п.о.)), 3 – R1+F2 (78 п.о.), 4 – R1+F3 (180 п.о.), 5 – R2+F1 (115 п.о.), 6 – R2+F2 (30 п.о.), 7 – R2+F3 (132 п.о.). Литерами «R» и «F» с цифровым индексом обозначены различные праймеры, в скобках указана теоретическая длина соответствующего ПЦР-продукта.

Fig. 4. Electrophoretic separation of *S. aureus* PCR products. (1) GeneRuler 50bp length marker (*Thermo Scientific*, USA), (2) R1 + F1 (163 base pairs (bp)), (3) R1 + F2 (78 bp), (4) R1 + F3 (180 bp), (5) R2 + F1 (115 bp), (6) R2 + F2 (30 bp), (7) R2 + F3 (132 bp).

The letters “R” and “F” indicate the numerical indexes used to designate various primers. The theoretical length of the corresponding PCR product is indicated in parentheses.

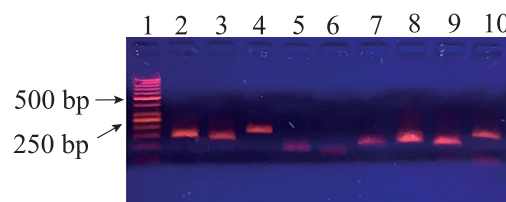


Рис. 5. Электрофоретическое разделение ПЦР-продуктов *S. pneumoniae*.

1 – маркер длин GeneRuler 50bp (*Thermo Scientific*, США); 2 – R3+F4 (144 п.о.); 3 – R3+F5 (131 п.о.); 4 – R3+F6 (169 п.о.); 5 – R4+F4 (87 п.о.); 6 – R4+F5 (74 п.о.); 7 – R4+F6 (112 п.о.); 8 – R5+F4 (126 п.о.); 9 – R5+F5 (113 п.о.); 10 – R5+F6 (151 п.о.). Литерами «R» и «F» с цифровым индексом обозначены различные праймеры, в скобках указана теоретическая длина соответствующего ПЦР-продукта.

Fig. 5. Electrophoretic separation of PCR products of *S. pneumoniae*. (1) GeneRuler 50bp length marker (*Thermo Scientific*, USA); (2) R3 + F4 (144 bp); (3) R3 + F5 (131 bp); (4) R3 + F6 (169 bp); (5) R4 + F4 (87 bp); (6) R4 + F5 (74 bp); (7) R4 + F6 (112 bp); (8) R5 + F4 (126 bp); (9) R5 + F5 (113 bp); (10) R5 + F6 (151 bp). The letters “R” and “F” indicate the numerical indexes used to designate various primers. The theoretical length of the corresponding PCR product is indicated in parentheses.

При анализе форегграмм, праймеры, проявляющие недостаточную чувствительность или специфичность, повторно анализировали на наличие вторичных структур (как внутримолекулярных, так и межмолекулярных). При невозможности внесения коррекции путем «сдвига» праймера по комплементарной цепи либо варьирования его длины или температуры плавления для изменения образуемых структур, праймер заменяли на вновь сконструированный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и оптимизирована ПЦР для одно-временного обнаружения шести клинически важных бактериальных возбудителей пневмонии человека.

В настоящее время ведется конструирование праймеров для иммобилизации, а также разрабатывается тест-система на основе биочипов, которая в будущем может иметь расширенный спектр диагностируемых патогенных агентов инфекционной пневмонии и применяться в ускоренной клинической диагностике.

Благодарности

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 20-14-00287.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-14-00287.

Вклад авторов

Е.С. Ключихина – проведение исследований, подготовка рукописи.

В.Е. Шершов – синтез флуоресцентно-меченных дНТФ.

В.Е. Кузнецова – синтез флуоресцентно-меченных дНТФ.

С.А. Лапа – планирование экспериментов, редактирование рукописи.

А.В. Чудинов – научное консультирование.

Authors' contribution

E.S. Klochikhina – research, preparation of the manuscript.

V.E. Shershov – synthesis of fluorescently labeled dNTPs.

V.E. Kuznetsova – synthesis of fluorescently labeled dNTPs.

S.A. Lapa – planning experiments, editing the manuscript.

A.V. Chudinov – academic advising.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nair G.B., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia: an unfinished battle. *Med. Clin. North Am.* 2011;95(6):1143–1161. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.08.007>

2. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M., Thomson A. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011;66:ii1–ii23(Suppl. 2). <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>

3. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(1):9–11. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.025>

4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014;(4):13–48. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>

[Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *PULMONOLOGIYA*. 2014;(4):13–48 (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>]

5. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. *Клинич. Микробиол. и Антимикроб. Химиотер.* 2000;2(1):60–68. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2000/1/cmac-2000-t02-n1-p060/cmac-2000-t02-n1-p060.pdf>

[Tartakovskii I.S. Modern approaches to the diagnosis of atypical pneumonia. *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioterap.* = *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemotherapy*. 2000;2(1):60–68 (in Russ.). Available from URL: <https://cmac-journal.ru/en/publication/2000/1/cmac-2000-t02-n1-p060/cmac-2000-t02-n1-p060.pdf>]

6. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. и др. Этиологическая структура внебольничной пневмонии. *Мед. Альманах*. 2009;2(7):118–121.

[Brusnigina N.F., Mazepa V.N., Samokhina L.P., et al. Etiological structure of community-acquired pneumonia. *Med. Al'manakh* = *Med. Alm.* 2009;2(7):118–121 (in Russ.).]

7. Doyle J.J., Doyle J.L. A Rapid DNA Isolation Procedure for Small Quantities of Fresh Leaf Tissue. *Phytochemical Bulletin*. 1987;19(1):11–15.

8. Morona J.K., Morona R., Miller D.C., Paton J.C. *Streptococcus pneumoniae* capsule biosynthesis protein CpsB is a novel manganese-dependent phosphotyrosine-protein phosphatase. *J. Bacteriol.* 2002;184(2):577–583. <https://doi.org/10.1128/JB.184.2.577-583.2002>

9. Liu Y., Cao Y., Wang T., Dong Q., Li J., Niu C. Detection of 12 Common Food-Borne Bacterial Pathogens by TaqMan Real-Time PCR Using a Single Set of Reaction Conditions. *Front Microbiol.* 2019;10:222. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00222>

10. Xirogianni A., Tzanakaki G., Karagianni E., Markoulatos P., Kourea-Kremastinou J. Development of a single-tube polymerase chain reaction assay for the simultaneous detection of *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus* spp. directly in clinical samples. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;63(2):121–126. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.09.017>

11. Huletsky A., Giroux R., Rossbach V., Gagnon M., Vaillancourt M., Bernier M., Gagnon F., Truchon K., Bastien M., Picard F.J., van Belkum A., Ouellette M., Roy P.H., Bergeron M.G. New real-time PCR assay for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from specimens containing a mixture of staphylococci. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42(5):1875–1884. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.5.1875-1884.2004>

12. Morrison K.E., Lake D., Crook J., Carlone G.M., Ades E., Facklam R., Sampson J.S. Confirmation of *psaA* in all 90 serotypes of *Streptococcus pneumoniae* by PCR and potential of this assay for identification and diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 2000;38(1):434–437. <https://doi.org/10.1128/jcm.38.1.434-437.2000>

13. Binks M.J., Temple B., Kirkham L.-A., Wiertsema S.P., Dunne E.M., et al. Molecular Surveillance of True Nontypeable *Haemophilus influenzae*: An Evaluation of PCR Screening Assays. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e34083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034083>

14. De Vos D., Lim A.Jr., Pirnay J.P., et al. Direct detection and identification of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical samples such as skin biopsy specimens and expectorations by multiplex PCR based on two outer membrane lipoprotein genes, *oprI* and *oprL*. *J. Clin. Microbiol.* 1997;35(6):1295–1299. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.6.1295-1299.1997>

15. Tabatabaei M., Hemati Z., Moezzi M.O., Azimzadeh N. Isolation and identification of *Legionella* spp. from different aquatic sources in south-west of Iran by molecular & culture methods. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2016;5(4):215–223. <https://dx.doi.org/10.22099/mbrc.2016.3858>

16. Turton J.F., Perry C., Elgohari S., Hampton C.V. PCR characterization and typing of *Klebsiella pneumoniae* using capsular type-specific, variable number tandem repeat and virulence gene targets. *J. Med. Microbiol.* 2010;59(5):541–547. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.015198-0>

Об авторах:

Клочихина Екатерина Сергеевна, лаборант, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: arctickate@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9485-3068>

Шершов Валерий Евгеньевич, научный сотрудник, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: shershov@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3308-7133>

Кузнецова Виктория Евгеньевна, к.х.н., научный сотрудник, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: kuzneimb@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8204-4132>

Лапа Сергей Анатольевич, к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: lapa@biochip.ru. Scopus Author ID 6603461000, <https://orcid.org/0000-0002-9011-134X>

Чудинов Александр Васильевич, к.х.н., заведующий лабораторией, ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32). E-mail: chud@eimb.ru. Scopus Author ID 7003833018, <https://orcid.org/0000-0001-5468-4119>

About the authors:

Ekaterina S. Klochikhina, Laboratory Assistant, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: arctickate@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9485-3068>

Valeriy E. Shershov, Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: shershov@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3308-7133>

Viktoria E. Kuznetsova, Cand. Sci. (Chem.), Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: kuzneimb@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8204-4132>

Sergey A. Lapa, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: lapa@biochip.ru. Scopus Author ID 6603461000, <https://orcid.org/0000-0002-9011-134X>

Alexander V. Chudinov, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences (32, Vavilova ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: chud@eimb.ru. Scopus Author ID 7003833018, <https://orcid.org/0000-0001-5468-4119>

Поступила: 23.03.2021; получена после доработки: 11.04.2021; принята к опубликованию: 28.05.2021.
The article was submitted: March 23, 2021; approved after reviewing: April 11, 2021; accepted for publication: May 28, 2021.

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-232-240>



УДК 615.322

RESEARCH ARTICLE

Combination of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. and *Gymnema sylvestre* R. Br. for treatment of diabetes and its long-term complications

Tan M. Le^{1,2}, Chinh D.P. Nguyen^{1,2}, Anh C. Ha^{1,2,@}

¹Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology, 268 Ly Thuong Kiet Street, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City, Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam

@Corresponding author, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn

Abstract

Objectives. The amount of patients with diabetes is increasing, and such patients experience several long-term complications. Therefore, finding a method to treat the disease and its complications is an urgent issue worldwide. In Vietnam, *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. (PA) and *Gymnema sylvestre* R. Br. (GS) are common herbs used in traditional therapy including diabetes treatment. This study aimed to combine PA and GS to extend their bioactivities in antidiabetes, antioxidant, and anti-inflammatory treatments.

Methods. Here, PA and GS powders were mixed at different ratios for extraction. Ethanolic extract was used to detect bioactive compounds, bioactivities, and appropriate ratios of the mixtures.

Results. The optimal ratio for the PA and GS combination was 2 : 1 (g/g). The ethanolic extraction of the 2 : 1 sample at 50°C over two hours with a solid/liquid ratio of 1 : 10 achieved a high yield of 14.37%. This sample exhibited good α -glucosidase inhibition activity with a half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of 9.74 μ g/mL, antioxidant activity with an IC₅₀ of 29.87 μ g/mL, and anti-inflammatory activity with an IC₁₅ of 400 μ g/mL.

Conclusions. The study confirmed that combining PA and GS can have high α -glucosidase inhibition as well as antioxidant and anti-inflammatory effects.

Keywords: antidiabetes, antioxidant, anti-inflammatory, *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn, *Gymnema sylvestre* R. Br., integration

For citation: Le T.M., Nguyen Ch.D.P., Ha A.C. Combination of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. and *Gymnema sylvestre* R. Br. for treatment of diabetes and its long-term complications. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):232–240. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-232-240>

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Комбинация *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. и *Gymnema sylvestre* R. Br. для лечения диабета и его долгосрочных осложнений

Т.М. Ле^{1,2}, Ч.Д.П. Нгуен^{1,2}, А.К. Ха^{1,2,@}

¹Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина, 268 Ли Тхьонг Кьет ул., г. Хошимин, Вьетнам

²Вьетнамский национальный университет, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам

@ Автор для переписки, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn

Аннотация

Цели. Количество пациентов с диабетом растет, у них часто возникают долгосрочные осложнения, поэтому поиск методов лечения этого заболевания и коррекции его осложнений является важным для всего мирового медицинского сообщества. *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. (PA) и *Gymnema sylvestre* R. Br. (GS) – распространенные во Вьетнаме лекарственные растения, используемые в традиционной медицине, включая лечение диабета. Цель данного исследования – скомбинировать PA и GS, чтобы расширить их биологическую активность и усилить антидиабетический, антиоксидантный и противовоспалительный эффект.

Методы. Порошки листьев PA и GS смешивали в различных соотношениях и экстрагировали 95% этанолом. Полученные этанольные экстракты использовались для определения биологически активных соединений, биологической активности и оптимального соотношения компонентов смеси.

Результаты. Оптимальное соотношение PA и GS, определенное в исследовании, равно 2 : 1 (г/г). Экстракция 95% этанолом данного образца (2 : 1) при 50 °C в течение двух часов при соотношении сырье/экстрагент 1 : 10 позволила получить высокий выход экстрактивных веществ, равный 14.37%. Этот образец продемонстрировал хорошую активность ингибирования α -глюкозидазы с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) 9.74 мкг/мл, антиоксидантную активность с IC₅₀ 29.87 мкг/мл и противовоспалительную активность с IC₁₅ 400 мкг/мл.

Выводы. Исследование подтвердило, что сочетание PA и GS может значительно ингибировать α -глюкозидазу, а также обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами.

Ключевые слова: антидиабетическое, антиоксидантное, противовоспалительное, *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn, *Gymnema sylvestre* R. Br., интеграция

Для цитирования: Le T.M., Nguyen Ch.D.P., Ha A.C. Combination of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. and *Gymnema sylvestre* R. Br. for treatment of diabetes and its long-term complications. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):232–240. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-232-240>

1. INTRODUCTION

Diabetes mellitus is an endocrine disorder disease characterized by a hereditary or acquired deficiency in insulin excretion as well as reduced responsiveness of organs to the produced insulin [1]. According to International Diabetes Federation reports, there were about 463 million adults with diabetes in 2019, and the number is predicted to rise to 630 million by 2045 [2, 3]. Patients with diabetes mellitus are likely to have long-term complications, e.g., impaired wound healing, retinopathy, atherosclerosis, cataract, neuropathy, and nephropathy [4]. Inflammation and oxidation are the most common complications of diabetes [5]. Therefore, a medicine or drug for treating diabetes and its complications is being researched worldwide [1]. In these efforts, the use of natural compounds with antidiabetic properties has attracted much attention. However, the major drawback of herb-based medicine is that the bioactivities of the plants depend on the extraction conditions. A solution for this issue can be found in traditional medicine. For example, in traditional Vietnamese medicine, several human diseases can be treated using a combination of various herbs. Certain plants play the main role in treating the disease, while the others are used for treating the complications. However, the development of pharmaceutical preparations has led to lower and less efficient quantities of herbs being used in medication for human diseases. The traditional method shows promise in creating more valuable disease treatments, especially diabetes.

Phyllanthus amarus Schum. & Thonn (PA) is a small tropical herb in the *Phyllanthus* genus of the *Euphorbiaceae* family and can be found in Nigeria, India, China, Vietnam, and Thailand [6]. Its leaves are commonly used and highly valued in traditional medicine because of their beneficial properties [7]; several researchers have extracted and isolated bioactive compounds, such as polyphenols, flavonoids, tannins, triterpenes, sterols, and alkaloids, from PA leaves [8]. Because of these valuable ingredients, the leaves have been confirmed to have several potential bioactive applications, such as antihepatitis [9], antioxidant [10], anticancer [11], anti-inflammatory [12], antimalarial [13], antimicrobial [14], and antidiabetes [15].

Gymnema sylvestre R. Br. (GS), a plant in the *Asclepiadaceae* family, is commonly found across Asia, Africa, and Australia [16]. Its leaves are used in numerous traditional therapies for patients with diabetes and various other diseases [17]. The plant reportedly has potent anti-obesity activities, e.g., it may help lower weight gain and fat accumulation [18]. Isolated bioactive compounds of GS indicate the gymnemic acid group is the main active compound responsible for the plant's

antidiabetes activity. In addition, GS leaves have been reported to have diverse antiviral [19], antibiotic [20], and anticancer [21] bioactivities among others [16]. Similar to those of PA, most bioactivities of GS do not concurrently exist under the same extraction conditions. The plant has also been used in the production of tea brews, tea bags, and confections as well as in the management of sugar homeostasis and maintenance of obesity and blood cholesterol levels in a various foods [22].

Owing to their diverse bioactivities, PA and GS show potential for use in treating diabetes and its complications. Therefore, in this study, they are mixed at different ratios to improve their antidiabetes, antioxidant, and anti-inflammatory activities. The antidiabetes activity is measured via α -glucosidase inhibition, whereas the antioxidant and anti-inflammatory effects are determined via 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging and albumin denaturation, respectively. Following traditional medicine, the herbs play the main role in the mixtures' antidiabetes activity, as verified via ethanolic extraction for further research.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

The PA and GS leaves were harvested from Binh Chanh District, Ho Chi Minh City, Vietnam, in October 2020. The identification was done at the Department of Ecology and Evolutionary Biology of the Faculty of Biology and Biotechnology, Ho Chi Minh City University of Science, Vietnam National University. After being harvested, the samples were rinsed with water, dried at room temperature, ground into a powder with a particle size of 3–5 mm, and stored in sealed bags.

The following pure-grade chemicals were purchased from commercial suppliers: ethanol (EtOH), methanol (MeOH), distilled water, sodium nitrite, sodium carbonate (Na_2CO_3), sodium hydroxide, aluminum chloride, and dimethyl sulfoxide (DMSO). The Folin–Ciocalteu reagent, quercetin, gallic acid (GA), *para*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (*p*-NPG), α -glucosidase, acarbose, bovine albumin, and DPPH were provided by *Sigma-Aldrich*, Singapore.

2.2. Preparation of extracts

A total of 50.00 g of the PA and GS powder mixture was extracted at different ratios with 500 mL EtOH 95% over two hours at 50 °C and a solid/liquid ratio of 1 : 10 g/mL. Afterward, the extracts were filtered using filter paper (15–20 μm) under vacuum conditions. The herbal residue was recycled for subsequent extraction under the same conditions. The two extractions were mixed and concentrated via rotary vacuum evaporation at 55 °C (Buchi R-215 Rotavapor). The moisture content of the extracts and powders were determined using Sartorius moisture analyzer MA37.

All experiments were performed in triplicate. The extraction yield was determined using Eq. 1:

$$\text{Extraction yield (\%)} = \frac{m_{\text{extract}}}{m_{\text{sample}}} \times 100\%, \quad (1)$$

where m_{extract} is the dry weight of the extract (g) and m_{sample} is the dry weight of the sample (g).

2.3. Phytochemical screening

Phytochemical screening of the PA and GS was conducted to detect the presence of alkaloids, flavonoids, tannins, saponins, terpenoids, cardiac glycosides, and polyphenols [23–27]. The reagents, test method, and results are shown in table.

2.4. Determination of the total polyphenol excreted (TPE)

The phenolic level was determined by Folin–Ciocalteu assay, as described by McDonald *et al.* [28]. A total of 40 μL of each extract was dissolved in DMSO, and 200 μL of Folin–Ciocalteu reagent was mixed and homogenized in a sonication bath for five minutes at room temperature. Afterward, 600 μL of 20% Na_2CO_3 and 3160 μL of distilled water were added to the mixture. An extract without reagents was used as a sample. After incubating all samples at room temperature for 30 min, their absorbance was measured at 760 nm using a UV–Vis spectrophotometer (Thermometer, USA). The calibration curve for GA was created to calculate the phenolic content. The TPE was shown as the milligrams GA equivalent (GAE) per gram of the extract (dry weight). The equation of the calibration curve was $y = 1.2003x - 0.0034$, where $R^2 = 0.9979$.

2.5. *In vitro* α -glucosidase inhibitory assay

The antidiabetes activity of the extracts *in vitro* was measured via the α -glucosidase inhibition activity because the α -glucosidase enzyme plays an important catalytic role in converting polysaccharides to monosaccharides (glucose). Thus, inhibition of α -glucosidase lowers the glucose content.

The investigation regarding the α -glucosidase enzyme inhibitory activity of the extract was conducted following Liu's method [29]. The test was performed on 96 well plates. The extracts were dissolved in DMSO before the test, and 40 and 20 μL of the sample solution and α -glucosidase enzyme (1 U/mL), respectively, were added to the wells. Next, 100 μL of phosphate buffer (pH 6.8) was added to the mixture. The plate was incubated for five minutes at 37 °C. Then, 40 μL of 0.1 mM *p*-NPG was added to the reacting mixture, which was continuously incubated for 30 min at 37 °C. Subsequently, ~100 μL of 0.1 M Na_2CO_3 was added to terminate the reaction. The sample absorbance was measured at 405 nm using the UV–Vis spectrophotometer. Acarbose was employed as a positive

control. The percent inhibition of the α -glucosidase reaction was calculated as follows:

$$I\% = \left(\frac{A - B}{A} \right) \times 100\%, \quad (2)$$

where A is the absorbance at 405 nm of the blank (α -glucosidase and the substrate) and B is the absorbance at 405 nm of the extract (α -glucosidase, the substrate, and the sample).

The concentrations of the extracts resulting in the half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of the enzyme activity were determined graphically.

2.6. *In vitro* antioxidant assay

The oxidation is one of the main complications of diabetes; thus, finding an agent with antioxidant and antidiabetes activities is a necessity. The antioxidant activity of the samples was investigated via DPPH free radical scavenging assay according to Stagos' method, with slight modifications [30]. A total of 120 μL of sample was added to 180 μL of DPPH dissolved in 80% MeOH. The mixture was incubated for 30 min at 30 °C in the dark. Then, the absorbance was measured at 517 nm using the UV–Vis spectrophotometer. Here, MeOH and ascorbic acid were used as the negative control and positive control, respectively. The percentage inhibition ($I\%$) was calculated using Eq. 3:

$$I\% = \left(\frac{A - B}{A} \right) \times 100\%, \quad (3)$$

where A is the absorbance at 517 nm of the DPPH radical of the negative control and B is the absorbance at 517 nm of the DPPH radical solution mixed with the sample.

The antioxidant activity was expressed by the IC_{50} value, representing the sample concentration required to inhibit 50% of the free radical scavenging activity.

2.7. *In vitro* anti-inflammatory assay

Inflammation is a complex process associated with the reaction of body tissues to infection, irritation, or other injuries. Therefore, it is involved in various diseases, including diabetes [31]. The *in vitro* anti-inflammatory activity of the extracts was evaluated via the extracts' protective activity against albumin denaturation, as described in previous studies with slight modifications [32]. The extracts were serially diluted in DMSO, which was used as the negative control.

The reaction mixture was prepared by adding 3 mL of bovine albumin dissolved in phosphate buffer with a pH of 6.4 into 2 mL of tested extract. The mixture was incubated for 5 min at 70 °C. After cooling to room temperature, the sample absorbance was measured at 660 nm using a UV–Vis spectrophotometer (Jasco, USA).

The percentage inhibition of the protein denaturation was calculated using Eq. 4:

$$I\% = \frac{A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{control}}} \times 100\%, \quad (4)$$

where A_{control} is the absorbance of the negative control (DMSO) and A_{sample} is the absorbance of the extract.

2.8. Statistical analysis

All analyses were performed in triplicate, and the data were expressed as the mean value $\pm$ standard deviation for each measurement.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Phytochemical studies of PA and GS

Ethanol is a polar solvent commonly used in phytochemical extraction because EtOH has been suggested to extract the maximum amount of bioactive compounds from plants [33, 34]. According to the phytochemical screening results presented in table, all previously mentioned bioactive compounds were detected in both PA and GS. Alkaloids and terpenoids were present in large quantities in both herbs, which indicated that the plants have potent antidiabetes and antioxidant activities because of the specific activities of these biocompounds. In particular, the strong presence of tannins in the PA extract suggested the probability of such bioactivities. Tannins have been shown to have antibacterial, antiviral, antifungal, antidiabetic, and antioxidant activities and promote tissue recovery in cases of superficial burn injuries [35]. Furthermore, the existence of flavonoids in the PA extract suggested the ability to enhance the

current therapy options for type 2 diabetes mellitus [36]. The GS extract had a more vigorous reaction with the saponin and cardiac glycoside reagents than the PA extract. Saponins have been shown to exhibit hemolytic, antimicrobial, insecticidal, anthelmintic, analgesic, anti-inflammatory, sedative, and antitumor bioactivities [37]. The use of cardiac glycoside in clinical trials for the treatment of heart disease and atrial arrhythmia has been confirmed [38]. Because of the robust amount of key biocompounds possessing antidiabetes activity, the PA extract was predicted to exhibit better antidiabetes activity than the GS extract.

3.2. Effect of different PA and GS ratios on extraction yield and TPE

The TPE and extraction yields of the PA and GS mixtures of various ratios are presented in Fig. 1. The results showed that the differences in the extraction yield were insignificant (approximately 1%). The extraction yield was in the range of 13.77% (GS) to 15.22% (PA), increasing with the increase in the PA content in the powder. The GS content increased when the TPE of the extracts decreased, except in the 2 : 1 sample. In general, the TPE of all samples was in the range of 65–71 mgGAE/g and the difference was statistically significant. The TPE reached a maximum value of 71.06 mgGAE/g at the PA/GS ratio of 2 : 1, with the highest extraction yield from the PA. Phenolics are the primary bioactive materials in nature and have been reported to have multiple biological effects, including antidiabetes effects [39]. Thus, the high TPE values illustrated the extracts' potential antidiabetes activity.

Phytochemical screening of PA and GS extracted with EtOH solvents

Bioactive compounds	Test	Extracts	
		PA	GS
Alkaloid	Dragendorff [24]	++	++
	Bouchardat [24]	++	++
Flavonoid	Lead acetate 10% [24]	+	–
	Sulfuric acid 98% [26]	+	+
Tannin	Gelatin 1% [25]	++	+
Saponin	Foam [23]	+	++
	Liebermann–Burchard [27]	+	++
Terpenoid	Salkowski [26]	++	++
Cardiac glycoside	Keller–Kiliani [25]	–	+
Polyphenol	Ferric (III) chloride [25]	++	++

– Not detected; + Slightly positive reaction; and ++ Strong positive reaction

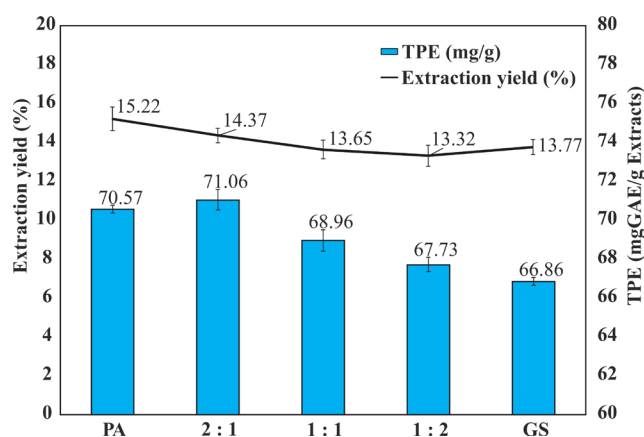


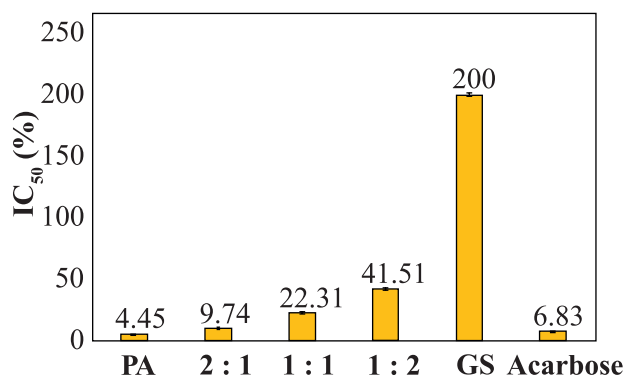
Fig. 1. Extraction yield and TPE in the PA and GS mixtures of various ratios. Here, 2 : 1 refers to the PA/GS ratio of 2 : 1, and from right to left, the PA content gradually decreases.

3.3. The effect of the different ratios of PA and GS on their bioactivities

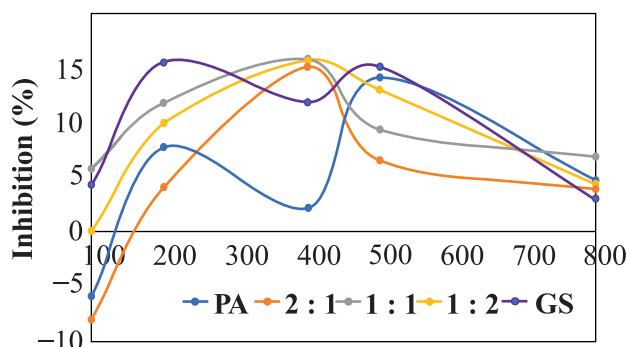
Figure 2 displays the bioactivities of the various extracts at different herbal powder ratios. The PA extracts showed strong inhibitory effects on α -glucosidase, with an IC_{50} value of 4.45 μ g/mL lower than that of the positive control acarbose (6.83 μ g/mL). The antioxidant and anti-

inflammatory activities of the PA samples were lower than those of the GS samples, but the PA's antioxidant activity was still higher than that of numerous herbs in the existing literature [40]. The GS extract exhibited the most antioxidant activity, with an IC_{50} value of 22.12 μ g/mL, as well as anti-inflammatory activity, with an IC_{15} value of 200 μ g/mL. Here, IC_{15} was used to evaluate the anti-inflammatory activity because all extracts' inflammatory inhibition was lower than 20%. William *et al.* reported that extracts with inflammatory inhibition above 20% following albumin denaturation can be considered anti-inflammatory agents [41].

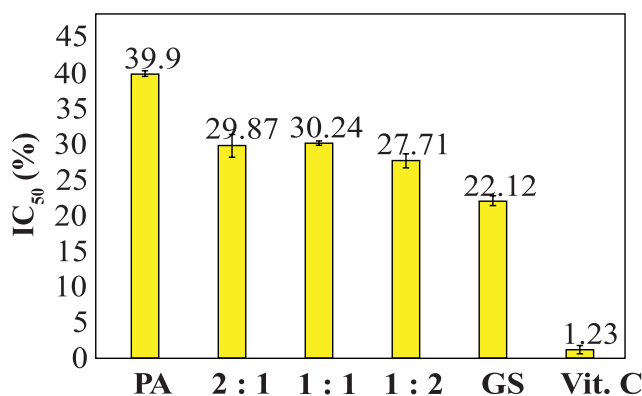
The efficiency of the plants' combination was determined using the bioactivities of the combined samples. The results indicated significant biological activity changes compared with the raw materials. The PA content was an important factor in the antidiabetes activity, and a decrease in PA led to a reduction of the activity in the extract. Mixing the PA with the GS powder significantly improved the α -glucosidase inhibition activity of the latter, which was demonstrated via the increased antidiabetes activity of samples 2 : 1, 1 : 1, and 1 : 2 compared with the GS powder alone. The PA/GS ratio of 2 : 1 showed antidiabetes activity (IC_{50} 9.47 μ g/mL) 21 times higher



a



b



c

Fig. 2. Bioactivities of the various extracts at different PA/GS ratios: (a) α -glucosidase inhibition activity, (b) anti-inflammatory activity, and (c) antioxidant activity.

than that of the GS extract alone. Moreover, the GS content was responsible for improving the antioxidant and anti-inflammatory activities of the mixture. The radical scavenging activity increased as the GS content increased in the samples at the ratios of 2 : 1, 1 : 1, and 1 : 2, with IC_{50} values of 29.87, 30.24, and 27.71 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The combination of PA and GS enhanced the antioxidant activities approximately 1.7-fold compared with the PA extract alone. Increasing the GS concentration in the mixture had no discernible effect on the anti-inflammatory properties. Compared with the PA extract, the IC_{15} value of samples 2 : 1, 1 : 1, and 1 : 2 was almost 400 $\mu\text{g/mL}$, a 1.8-fold improvement. The enhancement of the bioactivities verified that the integration of PA and GS led to the discovery of a novel agent for treating diabetes and its complications.

The extraction yields and bioactivities of the five samples are shown in Fig. 3 to determine the optimal ratio for integration. The results illustrated that the PA extract exhibited the highest antidiabetes activity and extraction yield but the lowest antioxidant and anti-inflammatory activities. However, the GS extract

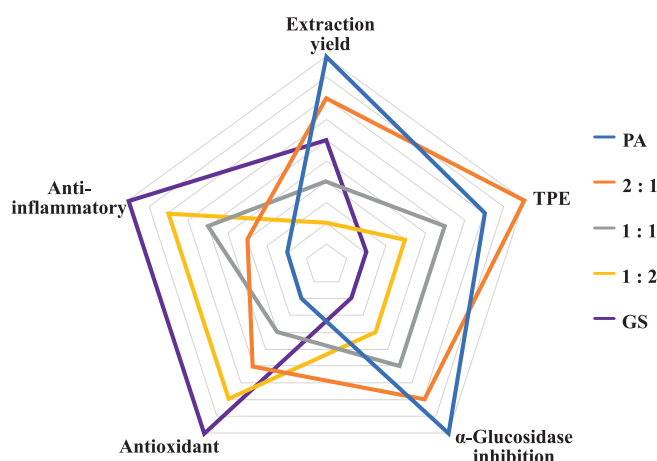


Fig. 3. Comparison of the samples' bioactivities, extraction yields, and TPE.

REFERENCES

1. Do N.H.N., Le T.M., Nguyen C.D.P., Ha A.C. Optimization of total flavonoid content of ethanolic extract of *Persicaria pulchra* (Bl.) Soják for the inhibition of α -glucosidase enzyme. *Fine Chem. Technol.* 2020;15(4):39–50. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-4-39-50>
2. Andersson E., Persson S., Hallén N., Ericsson Å., Thielke D., Lindgren P., et al. Costs of diabetes complications: hospital-based care and absence from work for 392,200 people with type 2 diabetes and matched control participants in Sweden. *Diabetologia.* 2020;63(12):2582–2594. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05277-3>
3. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>

exhibited high antioxidant and anti-inflammatory activities. The samples with a PA/GS ratio of 1 : 2 and 1 : 1 exhibited nearly equivalent activities, but their antidiabetes activity was lower than that of sample 2 : 1. Therefore, the powder with a PA/GS ratio of 2 : 1 was concluded to be suitable for developing a new agent with strong antidiabetes activity to treat diabetes and its complications.

4. CONCLUSIONS

The present study reported the extraction of PA and GS and the creation of mixtures of different ratios using EtOH. The combination of PA and GS achieved high bioactivities, such as antidiabetes, antioxidant, and anti-inflammatory. In the mixtures, PA played the main role in the antidiabetes activity, whereas GS yielded high antioxidant and anti-inflammatory activities. The mixture with the PA/GS ratio of 2 : 1 was the best sample because of its high TPE and antidiabetes and related bioactivities. The optimization of the bioactivities of this mixture will be reported in the next phase. In future work, the PA and GS combining extracts need to be studied *in vivo* for a comprehensive assessment for the plants' integration before practical application.

Acknowledgments

We acknowledge the support of time and facilities from Ho Chi Minh City University of Technology (HCMUT) and Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM) for this study.

Authors' contribution

Tan M. Le – conceptualization, formal analysis, conducting research, and writing the manuscript;
Chinh D.P. Nguyen – conducting research, writing the review, and editing the text;
Anh C. Ha – supervision, methodology, and conceptualization; writing the review and editing the text.

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this paper.

4. Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005;67(1):3–21. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.09.004>
5. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2019;11(3):45–63.
6. Nguyen V.T., Van Vuong Q., Bowyer M.C., Van Altena I.A., Scarlett C.J. Effects of different drying methods on bioactive compound yield and antioxidant capacity of *Phyllanthus amarus*. *Dry. Technol.* 2015;33(8):1006–1017. <https://doi.org/10.1080/07373937.2015.1013197>
7. Appiah-Opong R., Nyarko A.K., Doodoo D., Gyang F.N., Koram K.A., Ayisi N.K. Antiplasmodial activity of extracts of *Tridax procumbens* and *Phyllanthus amarus* in *in vitro* *Plasmodium falciparum* culture systems. *Ghana Med. J.* 2011;45(4):143–150.

8. Patel J.R., Tripathi P., Sharma V., Chauhan N.S., Dixit V.K. *Phyllanthus amarus*: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology: A review. *J. Ethnopharmacol.* 2011;138(2):286–313. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.09.040>
9. Ogunmoyole T., Awodooju M., Idowu S., Daramola O. *Phyllanthus amarus* extract restored deranged biochemical parameters in rat model of hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Heliyon.* 2020;6(12):e05670. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05670>
10. Nguyen V.T., Sakoff J.A., Scarlett C.J. Physicochemical properties, antioxidant and cytotoxic activities of crude extracts and fractions from *Phyllanthus amarus*. *Medicines.* 2017;4(2):42. <https://doi.org/10.3390/medicines4020042>
11. Noor N.A.M., Nafiah M.A., Tuan Johari S.A.T., Hasnan M.H.H., Tan S.P., Liew S.Y., et al. Anticancer Effect of Hypophyllanthin, Niranthin and Lintetralin From *Phyllanthus amarus* on HeLa Cells And NIH/3T3 Cells. *Int. J. Recent Technol. Eng.* 2019;8(2S7):106–110. <https://doi.org/10.35940/ijrte.B1024.0782S719>
12. Harikrishnan H., Jantan I., Haque M.A., Kumolosasi E. Anti-inflammatory effects of *Phyllanthus amarus* Schum. & Thonn. through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K-Akt signaling pathways in LPS-induced human macrophages. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018;18(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2289-3>
13. Ojezele M.O., Moke E.G., Onyesom I. Impact of generic antimalarial or *Phyllanthus amarus* and vitamin co-administration on antioxidant status of experimental mice infested with *Plasmodium berghei*. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 2017;6(3):260–265. <https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2017.04.008>
14. Ajitha B., Reddy Y.A.K., Jeon H.-J., Ahn C.W. Synthesis of silver nanoparticles in an eco-friendly way using *Phyllanthus amarus* leaf extract: Antimicrobial and catalytic activity. *Adv. Powder Technol.* 2018;29(1):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.appt.2017.10.015>
15. Kumar J., Kumar M. Ethnobotanical study of *Phyllanthus amarus* used in treating diabetes mellitus in Patna district of Bihar, India. *Int. J. Instit. Indust. Resear.* 2018;3(1):130–132.
16. Khan F., Sarker M., Rahman M., Ming L.C., Mohamed I.N., Zhao C., et al. Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front. Pharmacol.* 2019;10:1223. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01223>
17. Chen G., Guo M. Rapid screening for α -glucosidase inhibitors from *Gymnema sylvestre* by affinity ultrafiltration–HPLC-MS. *Front. Pharmacol.* 2017;8:228. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00228>
18. Manimegalai B., Velavan S. Evaluation of anti-obesity activity of *Gymnema sylvestre* leaves extract. *J. Pharmacogn. Phytochem.* 2019;8(3):2170–2173. <https://www.phytojournal.com/archives/2019/vol8issue3/PartAC/8-2-542-354.pdf>
19. Porchezian E., Dobriyal R.M. An overview on the advances of *Gymnema sylvestre*: chemistry, pharmacology and patents. *Die Pharm. Int. J. Pharm Sci.* 2003;58(1):5–12.
20. Arora D.S., Sood H. *In vitro* antimicrobial potential of extracts and phytoconstituents from *Gymnema sylvestre* R. Br. leaves and their biosafety evaluation. *AMB Express.* 2017;7(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13568-017-0416-z>
21. Karthikeyan M., Ahamed A.J., Karthikeyan C., Kumar P.V. Enhancement of antibacterial and anticancer properties of pure and REM doped ZnO nanoparticles synthesized using *Gymnema sylvestre* leaves extract. *SN Appl. Sci.* 2019;1(4):355. <https://doi.org/10.1007/s42452-019-0375-x>
22. Tung P.H.T. Targeted classification, identification and metabolite profiling of triterpenoids in the genus *Gymnema* and *Gynostemma* by developing a building block strategy using UHPLC-QTOF/MS. *Seoul Nation. Univ. Grad. School*; 2019. 174 p. <http://dcollection.snu.ac.kr/common/orgView/000000157619>
23. Das P.E., Abu-Yousef I.A., Majdalawieh A.F., Narasimhan S., Poltronieri P. Green synthesis of encapsulated copper nanoparticles using a hydroalcoholic extract of *Moringa oleifera* leaves and assessment of their antioxidant and antimicrobial activities. *Molecules.* 2020;25(3):555. <https://doi.org/10.3390/molecules25030555>
24. Uc R., Nair V.M.G. Phytochemical analysis of successive reextracts of the leaves of *Moringa oleifera* Lam. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013;5(S3):629–634.
25. Ghosh N., Ghosal S., Bhattacharyya D.K. Phytochemical Screening and Antioxidative Activity of Oil Extracted from Indian Carp Fish (Labeo Rohita) Skin. *Int. Res. J. Eng. Tech.* 2019;6(2):1414–1420.
26. Dharmadhas J.S., et al. Preliminary Studies on Phytochemicals and Antimicrobial Activity of Solvent Extracts of Medicinal Plant Lawsonia Inermis. *Int. J. Adv. Res.* 2019;7(10):887–896. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/9904>
27. Vu Q. Phytochemical Screening from Parts of *Tacca Leontopetalodes* (L.) Kuntze Collected from AN Giang province, Vietnam. In: *The 12th SEATUC symposium.* IEEE; 2018.
28. McDonald S., Prenzler P.D., Antolovich M., Robards K. Phenolic content and antioxidant activity of olive extracts. *Food Chem.* 2001;73(1):73–84. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00288-0](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00288-0)
29. Liu F., Ma H., Wang G., Liu W., Seeram N.P., Mu Y., et al. Phenolics from *Eugenia jambolana* seeds with advanced glycation endproduct formation and α -glucosidase inhibitory activities. *Food Funct.* 2018;9(8):4246–4254. <https://doi.org/10.1039/C8FO00583D>
30. Stagos D. Antioxidant activity of polyphenolic plant extracts. *Antioxidants.* 2020;9(1):19. <https://doi.org/10.3390/antiox9010019>
31. Pedersen B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017;47(8):600–611. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>
32. Eshwarappa R.S.B., Ramachandra Y.L., Subaramaihha S.R., Subbaiah S.G.P., Austin R.S., Dhananjaya B.L. Anti-Lipoxygenase activity of leaf gall extracts of *Terminalia chebula* (Gaertn.) Retz. (Combretaceae). *Pharmacognosy Res.* 2016;8(1):78–82. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.171103>
33. Nobossé P., Fombang E.N., Mbofung C.M.F. Effects of age and extraction solvent on phytochemical content and antioxidant activity of fresh *Moringa oleifera* L. leaves. *Food Sci. Nutr.* 2018;6(8):2188–2198. <https://doi.org/10.1002/fsn3.783>
34. Seo J., Lee S., Elam M.L., Johnson S.A., Kang J., Arjmandi B.H. Study to find the best extraction solvent for use with guava leaves (*Psidium guajava* L.) for high antioxidant efficacy. *Food Sci. Nutr.* 2014;2(2):174–180. <https://doi.org/10.1002/fsn3.91>
35. Dah-Nouvlessounon D., Adoukonou-Sagbadja H., Diarrassouba N., Sina H., Adjahoun A., Inoussa M., et al. Phytochemical Analysis and Biological Activities of *Cola nitida* Bark. *Biochem. Res. Int.* 2015;2015:493879. <https://doi.org/10.1155/2015/493879>
36. Ahmed Q.U., Sarian M.N., Mat So'ad S.Z., Latip J., Arief Ichwan S.J., Hussein N.N., et al. Methylation and acetylation enhanced the antidiabetic activity of some selected flavonoids: *in Vitro*, molecular modelling and structure activity relationship-based study. *Biomolecules.* 2018;8(4):149. <https://doi.org/10.3390/biom8040149>

37. Hassan H.S., Sule M.I., Musa A.M., Musa K.Y., Abubakar M.S., Hassan A.S. Anti-inflammatory activity of crude saponin extracts from five Nigerian medicinal plants. *Afric. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 2012;9(2):250–255. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v9i2.10>

38. Prassas I., Diamandis E.P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008;7(11):926–935. <https://doi.org/10.1038/nrd2682>

39. Zhang H., Wang G., Dong J. Inhibitory properties of aqueous ethanol extracts of propolis on alpha-glucosidase. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2015;2015:587383. <https://doi.org/10.1155/2015/587383>

40. Neffati N., Aloui Z., Karoui H., Guizani I., Boussaid M., Zaouali Y. Phytochemical composition and antioxidant activity of medicinal plants collected from the Tunisian flora. *Nat. Prod. Res.* 2017;31(13):1583–1588. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1280490>

41. Williams L.A.D., O'Connor A., Latore L., Dennis O., Ringer S., Whittaker J.A., et al. The in Vitro anti-denaturation effects induced by natural products and non-steroidal compounds in heat treated (immunogenic) bovine serum albumin is proposed as a screening assay for the detection of anti-inflammatory compounds, without the use of animals. *West Indian Med. J.* 2008;57(4):327–331.

About the authors:

Tan M. Le, BEng., Postgraduate Student, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). E-mail: lmtn.sd20@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0002-7956-1067>

Chinh D.P. Nguyen, BEng., Postgraduate Student, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). E-mail: npdchinh.sd19@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0002-2820-3913>

Anh C. Ha, PhD, Dr. of Chemical Engineering, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0001-7919-4028>

Об авторах:

Тан М. Ле, аспирант, Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: lmtn.sd20@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0002-7956-1067>

Чин Д.П. Нгуен, аспирант, Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: npdchinh.sd19@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0002-2820-3913>

Ань К. Ха, PhD, к.х.н., Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхыонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. <https://orcid.org/0000-0001-7919-4028>

Поступила: 16.04.2021; получена после доработки: 11.05.2021; принята к опубликованию: 21.05.2021.
The article was submitted: April 16, 2021; approved after reviewing: May 11, 2021; accepted for publication: May 21, 2021.

The text was submitted by the authors in English.

Edited for English language and spelling by Enago, an editing brand of Crimson Interactive Inc.

**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS
AND POLYMERIC COMPOSITES**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-241-251>

УДК 668.584.221.25



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Стабилизация косметических композиций комбинированными
эмульгаторами**

В.В. Корыпаева, Е.Ф. Буканова, Е.В. Еськова[@], В.А. Сохранева

*МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия*

[@]Автор для переписки, e-mail: eskova@mirea.ru

Аннотация

Цели. Изучить поверхностные свойства и мицеллообразование комбинированных стабилизаторов, являющихся смесью ионных и неионных поверхностно активных веществ (ПАВ) или смесью неионных ПАВ. Установить корреляцию между составом стабилизаторов и коллоидно-химическими свойствами прямых эмульсий, полученных в их присутствии.

Методы. Поверхностное натяжение на границе раздела фаз водных растворов комбинированных стабилизаторов с воздухом и толуолом измеряли на цифровом тензиометре. Седиментационную устойчивость эмульсий оценивали по объему отслоившихся водной и масляной фаз в течение 7 дней. Размеры частиц дисперсной фазы определяли с использованием микроскопа Olytrius CX3, предназначенным для работы в светлом поле, снабженным соединением для USB видеокамеры. Реологические свойства эмульсий оценивали с помощью ротационного вискозиметра.

Результаты. По изотермам поверхностного натяжения водных растворов ПАВ на границе с воздухом и толуолом при температурах приготовления эмульсий (50 и 65 °С) установлено, что большей поверхностной активностью и меньшей критической концентрации мицеллообразования на границе с толуолом обладает смесь неионных ПАВ. Оптимальное количество стабилизаторов, обеспечивающих устойчивость композиций в течение 1 месяца, составляет 4 мас. % смеси АПАВ и НПАВ и 7 мас. % смеси НПАВ. Эмульсии, полученные в присутствии смеси анионных и неионных ПАВ, имеют более высокие значения кинетической седиментационной устойчивости за счет формирования в системе электростатического и стерического факторов стабилизации. Разработанные композиции являются микрогетерогенными системами, средний диаметр капель которых изменяется в пределах 1.0–5.7 мкм. По реологическим свойствам эмульсии относятся к жидкообразным структурированным системам с коагуляционными структурами, прочность единичных контактов между частицами дисперсной фазы которых составляет $(1.6–27.0) \times 10^{-10}$ Н.

Выводы. Сравнение физико-химических характеристик композиций, полученных в присутствии органических эмульгаторов, показало, что лучшим комплексом свойств обладают эмульсии, стабилизированные смесью ионных и неионных ПАВ, образующих смешанные адсорбционные слои.

Ключевые слова: неионные ПАВ, анионные ПАВ, смеси ПАВ, адсорбция, критическая концентрация мицеллообразования, эмульгирование, размер частиц, вязкость, кинетическая седиментационная устойчивость

Для цитирования: Коряпаева В.В., Буканова Е.Ф., Еськова Е.В., Сохранева В.А. Стабилизация косметических композиций комбинированными эмульгаторами. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(3):241–251. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-241-251>

RESEARCH ARTICLE

Stabilisation of cosmetic compositions using combined emulsifiers

Valentina V. Korypaeva, Evgeniya F. Bukanova, Evgeniya V. Eskova[@], Vera A. Sokhraneva

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: eskova@mirea.ru

Abstract

Objectives. This study investigated the surface properties and micelle formation of combined stabilizers, which are a mixture of ionic and nonionic surfactants or different nonionic surfactants, to establish a correlation between the composition of stabilizers and the colloidal-chemical properties of direct emulsions obtained in their presence.

Methods. The surface tension at the interface between the aqueous solutions of the combined stabilizers with air and toluene was measured using a digital tensiometer. The sedimentation stability of the emulsions was assessed by the volume of the exfoliated water and oil phases for seven days. The particle sizes of the dispersed phase were determined using an Olympus CX3 bright field microscope equipped with a universal serial bus video camera connection. The rheological properties of the emulsions were evaluated using a rotary viscometer.

Results. According to the isotherms of the surface tension of aqueous surfactant solutions at the interface with air and toluene at emulsion preparation temperatures of 50 and 65 °C, a mixture of nonionic surfactants exhibited a higher surface activity and lower critical micelle concentration at the interface with toluene. The optimal amount of stabilizers providing stability to the compositions for one month was 4 mass % for a mixture of anionic surfactants and nonionic surfactants and 7 mass % for mixtures of different nonionic surfactants. Emulsions obtained in the presence of a mixture of anionic and nonionic surfactants exhibited higher kinetic sedimentation stability values due to the formation of electrostatic and steric stabilization factors in the system. The developed compositions were microheterogeneous systems, the average droplet diameter of which varied within the range of 1.0–5.7 μm. In terms of rheological properties, emulsions were classified as liquid-like structured systems with coagulation structures; the strength of single contacts between particles of the dispersed phase was $(1.6–27.0) \times 10^{-10}$ N.

Conclusions. A comparison of the physicochemical characteristics of the compositions obtained in the presence of organic emulsifiers showed that emulsions stabilized using a mixture of ionic and nonionic surfactants, which form mixed adsorption layers, exhibited the best set of properties.

Keywords: nonionic surfactant, anionic surfactant, surfactant mixture, adsorption, critical micelle concentration, emulsification, particle size, viscosity, kinetic sedimentation stability

For citation: Korypaeva V.V., Bukanova E.F., Eskova E.V., Sokhraneva V.A. Stabilisation of cosmetic compositions using combined emulsifiers. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):241–251 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-241-251>

ВВЕДЕНИЕ

Эмульсии, состоящие из двух несмешивающихся между собой жидкостей, являются основным материалом для производства продукции в различных отраслях промышленности, в частности, для получения косметико-гигиенических средств [1], в которых в качестве стабилизаторов используют различные вещества как природного происхождения, так и синтезированные из природного сырья [2, 3]. Проблемой всех эмульсионных композиций является их термодинамическая и седиментационная неустойчивость или расслаивание, приводящее к их разрушению [4].

Для обеспечения устойчивости системы в эмульсии вводят поверхностно-активные вещества (ПАВ), роль которых заключается в снижении межфазного натяжения до 5 мДж/м²; способности быстро адсорбироваться на каплях, создавая тонкий слой, не изменяющийся при столкновении капель и препятствующий коалесценции; хорошей растворимости в дисперсионной среде; придании эмульсии определенного электрокинетического потенциала; влиянии на вязкость эмульсии; наличии эмульгирующих свойств даже при малых концентрациях [5, 6].

Для стабилизации эмульсий различного назначения широко применяют композиции ПАВ разной или одинаковой природы, обладающих при определенном соотношении компонентов синергетическим эффектом снижения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) и увеличения поверхностной активности за счет образования смешанных мицелл. Адсорбционные слои смесей ПАВ на границе масло–вода включают молекулы всех поверхностно-активных компонентов, что обеспечивает высокую устойчивость дисперсных систем [7, 8]. В настоящее время при производстве косметических эмульсий наметилась тенденция использования готовых комплексных полуфабрикатов эмульгаторов. Сведения о коллоидно-химических свойствах комбинированных эмульгаторов,

являющихся смесями ПАВ различной природы, и о физико-химических характеристиках конечной продукции исключают необходимость в большом количестве экспериментов для прогнозирования конечных результатов, тем самым значительно упрощая процедуру разработки композиций, отвечающих потребительским свойствам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе в качестве стабилизаторов прямых эмульсий использовали промышленные комбинированные эмульгаторы: *Blanova Muls Eco 2277*, являющийся смесью анионных и неионных ПАВ (обозначающихся как смесь АПАВ и НПАВ) фирмы *ООО «Азелис Рус»*, Россия, и *RemiWax SE*, содержащий композицию неионных ПАВ фирмы *«Revada»*, Россия (в дальнейшем обозначающихся как смесь НПАВ).

В табл. 1 приведены сведения о компонентах, входящих в состав комбинированных эмульгаторов.

Поверхностное и межфазное натяжение водных растворов смесей ПАВ при температурах приготовления эмульсий измеряли на цифровом тензиометре *K9 (Krüss AG, Германия)*. Устойчивость эмульсий оценивали по объему отслоившихся водной и масляной фаз в течение 7 дней. Коллоидную стабильность эмульсий определяли на скоростной центрифуге *Туре 310 b (Mechanika Precyzyna, Польша)*. Размеры частиц дисперсной фазы определяли на микроскопе *Olympus CX31 (Olympus, Япония)*, предназначенным для работы в светлом поле, снабженным соединением для USB видеокамеры. Реологические свойства эмульсий изучали на ротационном вискозиметре «Полимер РПЭ-1М» (*ЗАО «Химприбор-1»*, Россия). Для приготовления композиций был выбран так называемый «горячий/горячий» стандартный способ получения эмульсий. Эмульсии готовили при температуре 50 °С (смесь НПАВ) и 65 °С (смесь АПАВ и НПАВ) с помощью

Таблица 1. Общие характеристики компонентов эмульгаторов
Table 1. General characteristics of the emulsifier components

Название	Международная номенклатура косметических ингредиентов Регистрационный номер CAS International Nomenclature of Cosmetic Ingredients – INCI Registry number CAS	Гидрофильно-липофильный баланс – ГЛБ Hydrophilic-lipophilic balance – HLB	M, г/моль, M, g/mol
Смесь АПАВ и НПАВ (Blanova Muls Eco 2277). Молекулярная масса ~346 г/моль A mixture of anionic and nonionic surfactants (Blanova Muls Eco 2277). Molecular weight ~346 g/mol			
Глицерил стеарат	Glyceryl Stearate CAS Number 123-94-4	3–6	358
Стеариловый спирт	Stearyl Alcohol CAS Number 112-92-5	15.5	270
Стеароил лактат натрия	Sodium Stearoyl Lactylate CAS Number: 25383-99-7	8.3	450
Глицерил стеарат цитрат	Glyceryl Stearate Citrate CAS Number: 50825-78-0	3.4	306
Смесь НПАВ (Remiwx SE PF). Молекулярная масса ~600 г/моль Nonionic surfactant mixture (Remiwx SE PF). Molecular weight ~600 g/mol			
Глицерил стеарат	Glyceryl Stearate CAS Number: 31566-31-1	2.5	358
Цетеарет-20 Цетеарет-12	Cetareth-20, Cetareth-12 CAS Number: 68439-49-6	13.2 15.5	1136 784
Цетиловый спирт	Cetearyl Alcohol CAS Number: 67762-27-0	15.5	242.2
Цетил пальмитат	Cetyl Palmitate CAS Number: 540-10-3	10	480

гомогенизатора Polytron PT 1200 E (*Kinematica AG*, Швейцария). Скорость перемешивания – 6000 об/мин, время гомогенизации – 3 мин. Соотношение масляной и водной фазы 1 : 4. Концентрацию эмульгатора варьировали от 0.5 до 7.0 мас. %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тип и устойчивость эмульсий зависят от отношения (баланса) гидрофильных и гидрофобных (или липофильных) функциональных групп молекул ПАВ. Для получения прямых эмульсий «масло в воде» необходимо использовать эмульгаторы с числами ГЛБ, равными 8–13 [9]. Экспериментальным путем по методу Дэвиса определены числа ГЛБ стабилизаторов. Для смеси неионных ПАВ оно равно 10.5, и для смеси анионных и неионных ПАВ – 13.5. В качестве ПАВ с известным числом ГЛБ использовали эфир полиглицерида и жирных кислот с числом ГЛБ, равным 4. Исходя из полученных данных, в качестве неполярной фазы было выбрано масло подсолнечное рафинированное, имеющее близкое число ГЛБ [5].

На цифровом тензиометре K9 было измерено поверхностное натяжение комбинированных стабилизаторов

на границе водный раствор–газ и водный раствор–толуол, который был выбран в качестве модели неполярной фазы. Изотермы поверхностного и межфазного натяжения смесей НПАВ и смесей АПАВ и НПАВ при температурах приготовления эмульсий приведены на рис. 1.

По полученным изотермам поверхностного и межфазного натяжения определены значения поверхностной активности, ККМ и рассчитаны параметры монослоев стабилизаторов [10]. Результаты представлены в табл. 2.

Из приведенных данных следует, что на границе водный раствор–воздух смесь АПАВ и НПАВ имеет более высокие значения поверхностной активности и максимальной адсорбции и низкое значение ККМ, чем смесь недиссоциирующих в воде неионных ПАВ, что связано с образованием в растворе смешанных мицелл [6]. На границе водный раствор–толуол эмульгатором с лучшими поверхностно-активными свойствами является смесь НПАВ.

Следует отметить, что низкие значения $\sigma_{\min}$ на границе толуола с водными растворами смесей ПАВ способствуют получению устойчивых прямых эмульсий.

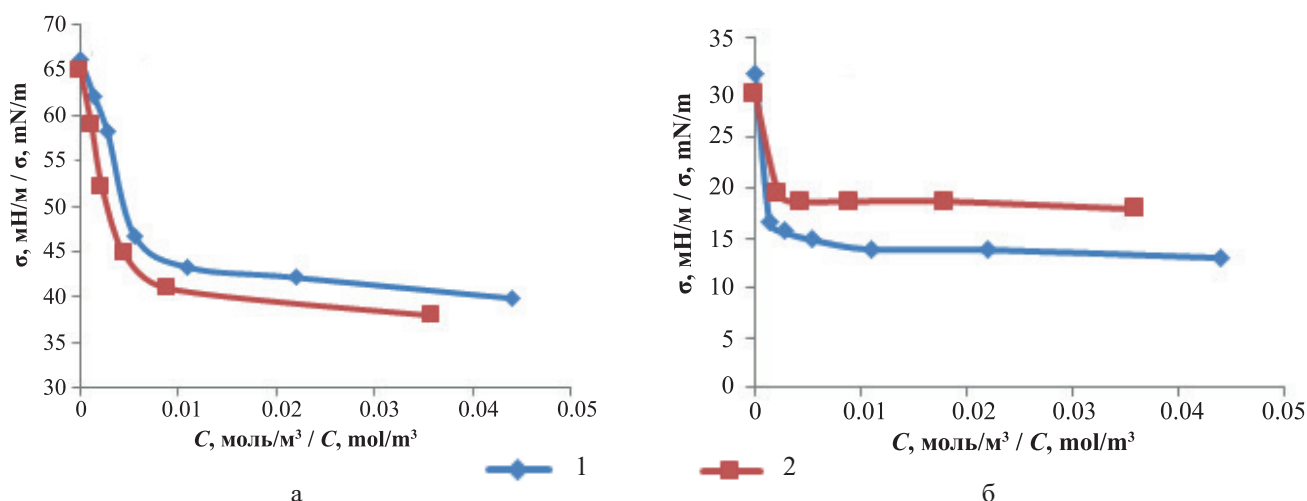


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения ПАВ водных растворов смесей НПАВ (1); АПАВ и НПАВ (2) на различных границах раздела фаз: с воздухом (а) и толуолом (б).

Fig. 1. Surface tension isotherms of surfactants in aqueous solutions containing mixtures of different nonionic surfactants (1); anionic and nonionic surfactants (2) at different interfaces, i.e., (a) air and (b) toluene.

Таблица 2. Величины поверхностной активности, критической концентрации мицеллообразования и параметры адсорбционных слоев смесей ПАВ
Table 2. Surface activity values, critical micelle formation concentration, and the parameters of the adsorption layers of surfactant mixtures

Наименование смесей ПАВ Name of surfactants	Адсорбционные характеристики смесей ПАВ Adsorption characteristics of surfactants					
	$G, \text{ Дж·м/моль}$ $G, \text{ J·m/mol}$	$\sigma_{\min} \times 10^3, \text{ Дж/м}^2$ $\sigma_{\min} \times 10^3, \text{ J/m}^2$	$\Gamma_{\max} \times 10^6, \text{ моль/м}^2$ $\Gamma_{\max} \times 10^6, \text{ mol/m}^2$	$S_0 \times 10^{19}, \text{ м}^2$ $S_0 \times 10^{19}, \text{ m}^2$	$\delta \times 10^9, \text{ м}^2$ $\delta \times 10^9, \text{ m}^2$	$C_{\text{ККМ}}, \text{ моль/м}^3$ $C_{\text{CCM}}, \text{ mol/m}^3$
Граница водный раствор–воздух Aqueous solution–air boundary						
Смесь АПАВ и НПАВ A mixture of anionic and nonionic surfactants	4.86	37.0	5.10	3.25	1.76	0.0045
Смесь НПАВ A mixture of nonionic surfactants	3.80	40.0	7.80	2.95	2.94	0.0064
Граница водный раствор–толуол Aqueous solution–toluene boundary						
Смесь АПАВ и НПАВ A mixture of anionic and nonionic surfactants	4.70	17.8	4.60	3.60	1.60	0.0037
Смесь НПАВ A mixture of nonionic surfactants	8.80	13.0	6.80	2.44	4.08	0.0025

Примечание: G – поверхностная активность;
 $\sigma_{\min}$ – минимальное поверхностное натяжение;
 $\Gamma_{\max}$ – величина максимальной адсорбции;
 S_0 – площадь, занимаемая молекулой ПАВ в насыщенном монослое;
 δ – толщина адсорбционного слоя;
 $C_{\text{ККМ}}$ – значение критической концентрации мицеллообразования.

Note: G – surface activity;
 $\sigma_{\min}$ – minimum surface tension;
 $\Gamma_{\max}$ – maximum adsorption value;
 S_0 – area occupied by a surfactant molecule in a saturated monolayer;
 δ – the thickness of the adsorption layer;
 C_{CCM} – the value of the critical concentration of micelle formation.

Для расчета температурных коэффициентов поверхностного натяжения комбинированных стабилизаторов были измерены значения σ для водных растворов смесей ПАВ одной концентрации при разных температурах. Для смеси АПАВ и НПАВ величина $d\sigma/dT$ составила -0.044 мДж/м², для смеси НПАВ величина $d\sigma/dT$ равна -0.037 мДж/м². Значения температурного коэффициента поверхностного натяжения позволяют прогнозировать поведение эмульгатора при разных температурах и выбирать условия смешения фаз.

Оценку седиментационной устойчивости эмульсии проводили по объему отслоившихся водной и масляной фаз в течение 7 дней. Коллоидную стабильность эмульсий определяли по стандартной методике¹ на ультрацентрифуге при частоте вращения 6000 об/мин, из которой следует, что эмульсия считается стабильной, если после центрифугирования в пробирке наблюдается выделение не более, чем одной капли водной фазы и/или не более 0.5 см слоя масляной.

Композиции отличались типом эмульгатора и его концентрацией. По полученным результатам построены гистограммы соотношений эмульсии и отслоившихся фаз в зависимости от концентрации в композициях, стабилизированных смесью АПАВ и НПАВ и смесью НПАВ (рис. 2 и 3).

При увеличении концентрации вводимого стабилизатора для всех образцов количество устойчивой эмульсии возрастает. Композиции имеют высокую стабильность при введении от 3% для эмульгатора, который является смесью АПАВ и НПАВ и от 5% для смеси НПАВ.

Исследовано влияние отрицательных температур на устойчивость эмульсий, которое позволяет определить стабильность эмульсии при низких температурах и предсказать, как поведет себя готовый продукт при транспортировке в неблагоприятных погодных условиях. Установлено, что при перепадах температур потеря устойчивости составляет 1–2%, что не оказывает влияния на потребительские свойства продукта.

В результате проведенных экспериментов было установлено:

- наиболее оптимальный процент ввода эмульгатора для приготовления косметической композиции составляет 4 мас. % смеси АПАВ и НПАВ и 7 мас. % смеси НПАВ. Эмульсии с таким количеством стабилизатора достаточно устойчивы, выдерживают механическую нагрузку, не разрушаются при воздействии центробежного поля и отрицательных температур.

- использование стабилизатора, который является смесью НПАВ, позволяет получить косметические продукты разного назначения: при введении 2–3% эмульгирующей основы получается жидкая эмульсия, которую можно использовать для приготовления косметического молочка, лосьонов. Для получения крема, масок при приготовлении эмульсий процент ввода должен составлять от 5 до 7%.

- высокая устойчивость полученных эмульсий в присутствии смесей АПАВ и НПАВ обусловлена смешанными факторами устойчивости дисперсных систем: наличие в системе ионных ПАВ обеспечивает электростатическую стабилизацию, а присутствие неионного ПАВ – стерическую стабилизацию

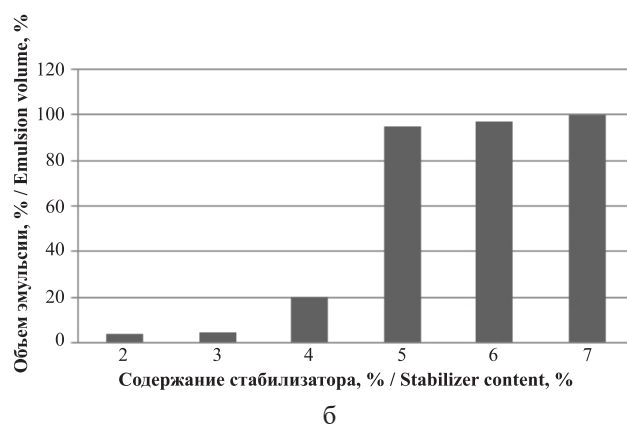
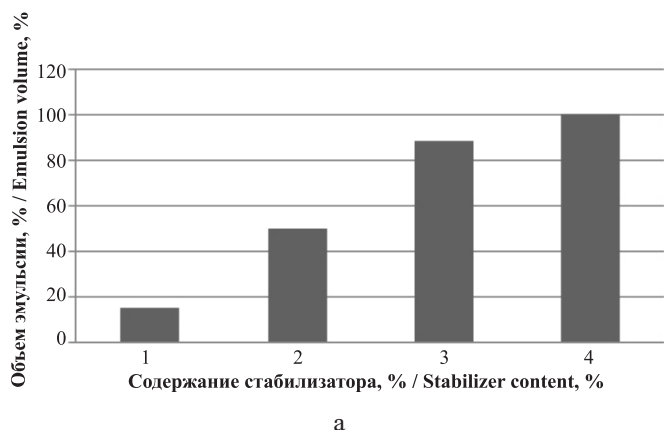


Рис. 2. Влияние концентрации стабилизаторов, состоящих из смеси АПАВ и НПАВ (а) и смеси различных НПАВ (б), на устойчивость эмульсий в гравитационном поле.

Fig. 2. Influence of the concentration of stabilizers comprising a mixture of anionic and nonionic surfactants (a) and a mixture of nonionic surfactants (b) on the stability of emulsions in a gravitational field.

¹ ГОСТ 31460-2012. Межгосударственный стандарт. Кремы косметические. Общие технические условия. М.: Стандартинформ; 2013. [GOST 31460-2012. Interstate standard. Cosmetic creams. General specifications. Moscow: Standartinform; 2013]

(электростерическую стабилизацию) [5]. При использовании комбинированного стабилизатора, представляющего собой смесь неионных ПАВ, в системе реализуется только стерический фактор устойчивости [11, 12].

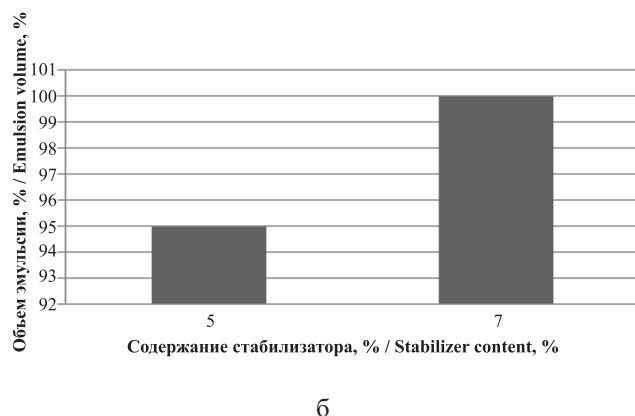
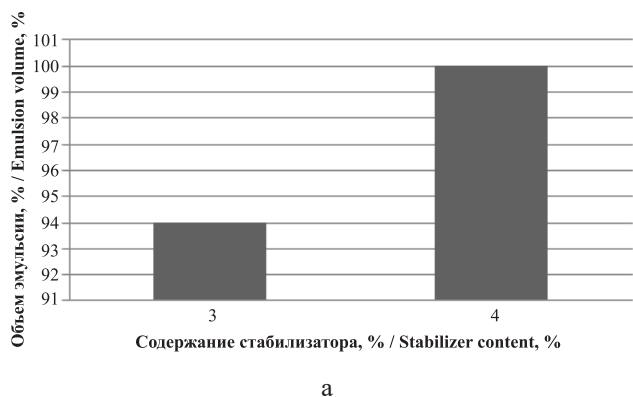


Рис. 3. Влияние концентрации стабилизаторов, состоящих из смеси АПАВ и НПАВ (а) и смеси различных НПАВ (б), на устойчивость эмульсий в центробежном поле.

Fig. 3. Influence of the concentration of stabilizers comprising a mixture of anionic and nonionic surfactants (a) and a mixture of nonionic surfactants (b) on the stability of emulsions in a centrifugal field.

Одной из определяющих характеристик эмульсионных композиций являются размеры частиц дисперсной фазы, которые были определены методом световой микроскопии. На рис. 4 представлены дифференциальные кривые распределения частиц по размерам эмульсий, полученных в присутствии НПАВ. Аналогичные данные получены для композиций, стабилизированных смесью АПАВ и НПАВ.

Представленные данные показывают, что полученные эмульсии являются полидисперсными микрогетерогенными системами. Диаметры различных фракций изменяются в пределах от 1 до 5 мкм для смеси АПАВ и НПАВ и от 3.3 до 16.6 мкм для смеси НПАВ. Степень полидисперсности, равная отношению максимального диаметра к наиболее вероятному диаметру, находится в пределах от 1.75 до 4.25.

Реологические характеристики, обуславливающие потребительские свойства косметических композиций (впитываемость, растекаемость, увлажняющая способность) [13, 14] измеряли на ротационном вискозиметре «Полимер РПЭ-1М». Кривые течения эмульсий, стабилизированных

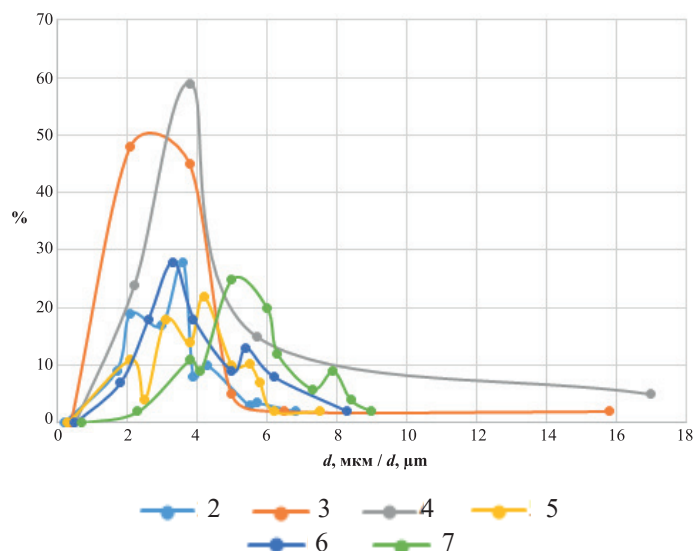


Рис. 4. Распределение по размерам капель эмульсий, стабилизированных различными количествами смеси НПАВ (2–7 г на 100 мл композиции).

Fig. 4. Drop-size distribution of emulsions stabilized with various amounts of a mixture of nonionic surfactants (2–7 g per 100 mL of the composition).

различными количествами смеси ионных и неионных ПАВ, и зависимость вязкости от напряжения сдвига приведены на рис. 5 и 6.

Из представленных графиков видно, что разработанные композиции являются жидкообразными структурированными системами, имеющими предел текучести. Аналогичные зависимости напряжения сдвига от скорости деформации получены для эмульсий, стабилизированных смесью НПАВ. Реологическое поведение подобных эмульсий можно описать уравнениями Оствальда–Вейля, Гершеля–Балкли [15],

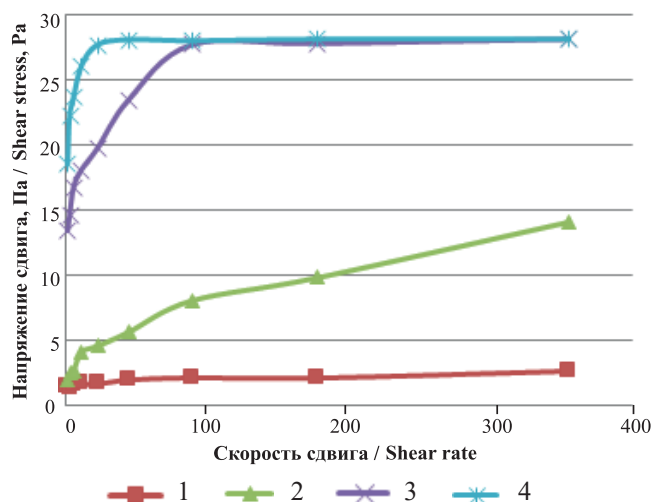


Рис. 5. Кривые течения эмульсий, стабилизированных различными количествами комбинацией АПАВ и НПАВ (1–4 г на 100 мл композиции).

Fig. 5. Curves of the flow of emulsions stabilized using various amounts of a combination of anionic and nonionic surfactants (1–4 g per 100 mL of composition).

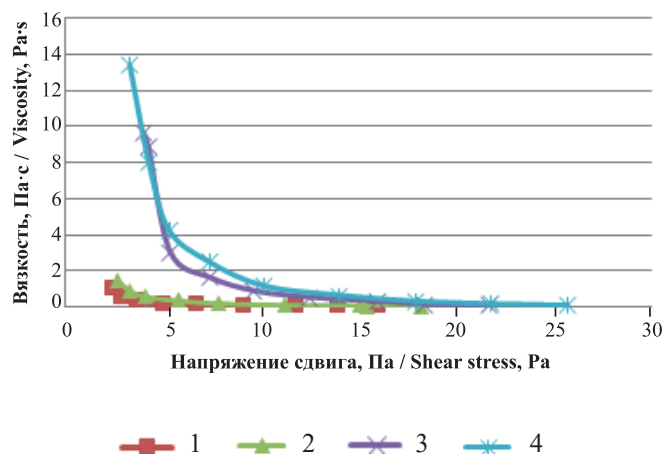


Рис. 6. Влияние содержания стабилизатора из смеси АПАВ и НПАВ на вязкость эмульсий.

Fig. 6. Influence of the stabilizer content from a mixture of anionic and nonionic surfactants on the viscosity of emulsions.

включающими в себя значение предельного напряжения сдвига (P_T), вид которых выражается следующим образом:

$$P = P_T + \eta_{пл} \cdot \gamma^n, \quad (1)$$

где P_T – предел текучести; $\eta_{пл}$ – пластическая вязкость; γ – скорость деформации; n – константа, характеризующая степень отклонения свойств жидкости от ньютоновской.

Структурно-механические свойства эмульсий зависят от прочности единичного контакта между частицами дисперсной фазы, что определяет характер контакта (фазовый или коагуляционный). Наличие данных о прочности единичного контакта определяет способность системы сопротивляться разрушению под действием внешних сил. По модели Куна [16], учитывающей предел текучести, для разрабатываемых нами композиций была оценена прочность единичного контакта:

Таблица 3. Структурно-механические и молекулярно-кинетические свойства эмульсий
Table 3. Structural-mechanical and molecular-kinetic properties of emulsions

№	Содержание стабилизатора, г/100 мл Stabilizer content, g/100 mL	Предел текучести P_T , прочность единичных контактов F_1 и пластическая вязкость η_2 эмульсий Yield strength P_{str} , single contact strength F_1 , and plastic emulsion viscosity η_2			Скорость седиментации U и кинетическая седиментационная устойчивость (КСУ) эмульсий Sedimentation rate U and kinetic sedimentation stability (KSS) of emulsions			
		$P_T, \text{Па}$ P_{str}, Pa	$F_1 \times 10^{10}, \text{Н}$ $F_1 \times 10^{10}, \text{N}$	$\eta_2, \text{Па}\cdot\text{с}$ $\eta_2, \text{Pa}\cdot\text{s}$	$U_1 \times 10^7, \text{м/с}$ $U_1 \times 10^7, \text{m/s}$	$\text{КСУ}_1 \times 10^{-7}, \text{с}$ $\text{KSS}_1 \times 10^{-7}, \text{s}$	$U_2 \times 10^{10}, \text{м/с}$ $U_2 \times 10^{10}, \text{m/s}$	$\text{КСУ}_2 \times 10^{-10}, \text{с}$ $\text{KSS}_2 \times 10^{-10}, \text{s}$
Смесь АПАВ и НПАВ A mixture of anionic and nonionic surfactants								
1	1.0	1.4	1.59	0.90	2.01	4.91	2.23	4.41
2	2.0	2.0	1.88	1.45	1.66	5.92	1.17	8.73
3	3.0	13.4	3.15	8.00	0.41	2.41	5.20	1.91
4	4.0	18.5	6.27	13.40	0.59	1.60	4.47	2.24
Смесь НПАВ A mixture of nonionic surfactants								
1	2.0	1.8	4.61	1.31	4.53	2.16	3.74	2.62
2	3.0	2.4	6.53	1.78	4.81	2.04	2.70	3.63
3	4.0	2.7	9.67	1.95	6.33	1.55	2.98	3.28
4	5.0	3.3	1.30	2.40	6.99	1.40	2.91	3.37
5	6.0	3.3	1.24	2.40	6.62	1.48	2.68	3.66
6	7.0	3.6	2.75	2.60	10.80	0.90	4.15	2.36

Примечание: индекс 1 относится к величинам, рассчитанным с учетом вязкости дисперсионной среды; индекс 2 относится к величинам, рассчитанным с учетом вязкости композиций.

Note: index 1 refers to values calculated considering the viscosity of the dispersion medium; index 2 refers to the values calculated considering the viscosity of the compositions.

$$F_1 = \frac{P_T 3\pi d^2}{2\phi}, \quad (2)$$

где F_1 – прочность единичного контакта (Н); ϕ – объемная доля; d – диаметр капли эмульсии (м).

Значения прочности единичных контактов, приведенные в табл. 3, показывают, что в эмульсиях формируются коагуляционные контакты, обеспечивающие восстановление структуры после разрушения.

Скорость движения индивидуальных капель под действием гравитационных сил пропорциональна разнице плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды ρ_1 и ρ_2 , а также квадрату радиуса капель, и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды [4]. Кинетическая седиментационная устойчивость (КСУ) является величиной, обратной константе седиментации.

Используя полученные экспериментально значения размеров частиц и вязкости разработанных композиций, рассчитаны скорости обратной седиментации прямых эмульсий с учетом только вязкости воды и с учетом вязкости реальных систем, а также КСУ эмульсий (табл. 3).

Проведенные расчеты позволили количественно оценить влияние стабилизатора на устойчивость композиций. Как следует из приведенных в табл. 3 данных, скорость седиментации эмульсий в присутствии стабилизатора уменьшается, а КСУ увеличивается в 1000 раз. Наличие комбинированных стабилизаторов значительно повышает вязкость эмульсий, обеспечивая дополнительный гидродинамический фактор устойчивости, и позволяет получать композиции, стабильные в течение практически неограниченного времени.

Анализ реологических характеристик прямых концентрированных эмульсий показал, что данные композиции являются псевдопластическими системами, имеющими предел текучести, величина которого зависит от типа и количества стабилизатора. Варьирование содержания эмульгатора позволяет получить линию косметических средств от молочка до кремов различного назначения. Эмульсии, полученные с использованием стабилизатора, являющегося смесью АПАВ и НПАВ и образующего смешанные адсорбционные слои, которые обеспечивают электростатический и стерический факторы устойчивости, являются лучшими с точки зрения структурно-механических свойств. Рассчитанные величины прочностей единичных контактов находятся в пределах от 10^{-10} до 10^{-9} Н, что подтверждает наличие коагуляционных контактов между частицами дисперсной фазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассчитаны параметры адсорбционных слоев смесей ПАВ различной природы. Величина максимальной

адсорбции на границе с толуолом и толщина насыщенного адсорбционного слоя смеси НПАВ на межфазной поверхности возрастает по сравнению с аналогичной величиной на границе раствор–воздух, что свидетельствует об увеличении гидратного слоя вокруг капель масла. Величина межфазного натяжения снижается до 15 мН/м, что способствует повышению стабильности эмульсий.

Установлено оптимальное содержание эмульгатора, которое составляет 4% для смеси ионных и неионных ПАВ и 7% для смеси НПАВ. В присутствии стабилизаторов значения КСУ повышаются в 1000 раз.

Композиции, стабилизированные комбинацией АПАВ и НПАВ, являются микрогетерогенными системами со средним диаметром капель 1.0–5.0 мкм в зависимости от содержания ПАВ, для смеси НПАВ – от 4.0 до 8.0 мкм с небольшим включением фракций с размерами от 10.0 до 16.5 мкм.

Композиции являются псевдопластическими жидкостями, имеющими предел текучести. Рассчитанная прочность единичных контактов между частицами дисперсной фазы свидетельствует о наличии в дисперсных системах коагуляционных контактов.

Сравнение физико-химических характеристик композиций, полученных в присутствии промышленных органических эмульгаторов, показало, что лучшим комплексом свойств обладают эмульсии, стабилизированные смесью ионных и неионных ПАВ, обеспечивающий устойчивость за счет электростатического и стерического факторов устойчивости.

Вклад авторов

В.В. Коряпаева – проведение эксперимента по изучению коллоидно-химических свойств смесей ПАВ, изучение реологических свойств эмульсий, сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Е.Ф. Буканова – научное консультирование на всех этапах работы.

Е.В. Еськова – консультация при проведении отдельных этапов исследований и обработке полученных результатов.

В.А. Сохранева – проведение эксперимента по получению эмульсий и изучению их стабильности.

Authors' contribution

V.V. Korypaeva – conducting an experiment to study the colloidal-chemical properties of surfactant mixtures, studying the rheological properties of emulsions, collecting and processing material, writing the text of the article.

E.F. BUKANOVA – scientific consulting at all stages of the work.

E.V. ESKOVA – consultation during the individual stages of research and processing of the results obtained.

V.A. Sokhraneva – conducting an experiment to obtain emulsions and study their stability.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu M., Behnke K. Thin emulsion base for cosmetics: US Pat. US2019/0192390A1. Filed 12.10.2018; pub. 27.06.2019.
2. Franca C.C., Ueno H.M. Green cosmetics: perspectives and challenges in the context of green chemistry. *Desenvolv. Meio Ambiente*. 2020;53:133–150. <http://dx.doi.org/10.5380/dma.v53i0.62322>
3. Пучкова Т. Энциклопедия косметических ингредиентов. М.: Школа косметических химиков; 2015. 408 с. ISBN 978-5-903338-02-3
4. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии. СПб.: Лань; 2010. 416 с. ISBN 978-5-8114-1070-5. <https://e.lanbook.com/book/4027>
5. Холмберг К., Йёнссон Б., Кронберг Б., Линдман Б. Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах. М.: Бинум; 2010. 528 с. ISBN 978-5-9963-2942-7
6. Tadros Th. F. Emulsions. *Formation, Stability, Industrial Applications*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2016. 243 p. <https://doi.org/10.1515/9783110452242>
7. Rosen M.J. *Surfactants and Interfacial Phenomena*: 3rd ed. New York: John Wiley; 2004. 457 p. <http://dx.doi.org/10.1002/0471670561>
8. Буканова Е.Ф., Филиппенков В.М., Ревина Ю.В. Смеси неионных ПАВ для получения чистящих композиций. *Тонк. хим. технол.* 2017;12(3):21–27. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-3-21-27>
9. Garti N., Lutz R. Recent Progress in Double Emulsions. In: Petsev D.N. (Ed.). *Interface Science and Technology*. V. 4. *Emulsions: Structure Stability and Interactions*. Amsterdam: Elsevier; 2004. 557–605. [https://doi.org/10.1016/S1573-4285\(04\)80016-4](https://doi.org/10.1016/S1573-4285(04)80016-4)
10. Куличихин В.Г. (ред.). *Практикум по коллоидной химии*. М.: ИНФРА-М; 2012. 287 с. ISBN 978-5-9558-0217-6
11. Taylor P. Ostwald ripening in emulsions: estimation of solution thermodynamics of the disperse phase. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2003;106(1–3):261–285. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(03)00113-1)
12. Babchin A.J., Schramm L.L. Osmotic repulsion force due to adsorbed surfactants. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2012;91(1):137–143. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.10.050>
13. Nour A.H. Emulsion types, stability mechanism and rheology: A review. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies (IJIRSS)*. 2018;1(1):14–21. <https://ssrn.com/abstract=3324905>
14. Анучина А.С., Авраменко Г.В., Чудинова Н.Н., Тихонова Т.В., Киенская К.И. Учет некоторых коллоидно-химических закономерностей при разработке косметических кремов. *Хим. пром. сегодня*. 2012;(8):40–49.
15. Кирсанов Е.А., Матвеев В.Н. Неньютоновское поведение структурированных систем. М.: ТЕХНОСФЕРА; 2016. 384 с. ISBN 978-5-94836-461-2
16. Матвеев В.Н., Кирсанов Е.А. Вязкость и структура дисперсных систем. *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия*. 2011;52(4):243–276.

REFERENCES

1. Lu M., Behnke K. Thin emulsion base for cosmetics: US Pat. US2019/0192390A1. Filed 12.10.2018; pub. 27.06.2019.
 2. Franca C.C., Ueno H.M. Green cosmetics: perspectives and challenges in the context of green chemistry. *Desenvolv. Meio Ambiente*. 2020;53:133–150. <http://dx.doi.org/10.5380/dma.v53i0.62322>
 3. Puchkova T. *Entsiklopediya kosmeticheskikh ingredientov (Encyclopedia of cosmetic ingredients)*. Moscow: Shkola kosmeticheskikh khimikov; 2015. 408 p. (in Russ.). ISBN 978-5-903338-02-3
 4. Fridrikhsberg D.A. *Kurs kolloidnoi khimii (Colloidal chemistry course)*. St. Petersburg: Lan'; 2010. 416 p. (in Russ.). ISBN 978-5-8114-1070-5. <https://e.lanbook.com/book/4027>
 5. Holmberg K., Jönsson B., Kronberg B., Lindman B. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva i polimery v vodnykh rastvorakh (Surface-active substances and polymers in aqueous solutions)*. Moscow: Binom; 2010. 528 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9963-2942-7
 6. Tadros Th. F. *Emulsions. Formation, Stability, Industrial Applications*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2016. 243 p. <https://doi.org/10.1515/9783110452242>
 7. Rosen M.J. *Surfactants and Interfacial Phenomena*: 3rd ed. New York: John Wiley; 2004. 457 p. <http://dx.doi.org/10.1002/0471670561>
 8. Bukanova E.F., Filippenkov V.M., Revina Yu.V. Mixtures of non-ionic surfactants for cleaning compositions. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2017;12(3):21–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-3-21-27>
 9. Garti N., Lutz R. Recent Progress in Double Emulsions. In: Petsev D.N. (Ed.). *Interface Science and Technology*. V. 4. *Emulsions: Structure Stability and Interactions*. Amsterdam: Elsevier; 2004. 557–605. [https://doi.org/10.1016/S1573-4285\(04\)80016-4](https://doi.org/10.1016/S1573-4285(04)80016-4)
 10. Kulichikhin V.G. (Ed.). *Praktikum po kolloidnoi khimii (Workshop on colloidal chemistry)*; Moscow: INFRA-M –2012; 287 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9558-0217-6
 11. Taylor P. Ostwald ripening in emulsions: estimation of solution thermodynamics of the disperse phase. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2003;106(1–3):261–285. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(03)00113-1)
 12. Babchin A.J., Schramm L.L. Osmotic repulsion force due to adsorbed surfactants. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*. 2012;91(1):137–143. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.10.050>
 13. Nour A.H. Emulsion types, stability mechanism and rheology: A review. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies (IJIRSS)*. 2018;1(1):14–21. <https://ssrn.com/abstract=3324905>
 14. Anuchina A.S., Avramenko G.V., Chudinova N.N., Tikhonova T.V., Kienskaya K.I. Consideration of some colloidal-chemical patterns in the development of cosmetic creams. *Khim. Prom. Segodnya = Chem. Ind. Today*. 2012;(8):40–49 (in Russ.).
 15. Kirsanov E.A., Matveenko V.N. *Nen'yutonovskoe povedenie strukturirovannykh system (Non-Newtonian behavior of structured systems)*. M.: TEKhNOSFERA; 2016. 384 p. (in Russ.). ISBN 978-5-94836-461-2
 16. Matveenko V.N., Kirsanov E.A. The viscosity and structure of dispersed systems. *Mosc. Univ. Bull.* 2011;66(4):199–228. <https://doi.org/10.3103/S0027131411040079>
- [Original Russian Text: Matveenko V.N., Kirsanov E.A. The viscosity and structure of dispersed systems. *Vestn. Mosk. Univ. Ser. 2. Khim.* 2011;52(4):243–276 (in Russ.).]

Об авторах:

Корыпаева Валентина Владимировна, аспирант кафедры общей 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: vvkorypaeva@mitht.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9501-9403>

Буканова Евгения Федоровна, к.х.н., доцент кафедры коллоидной химии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: bukanova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9989-2437>

Еськова Евгения Владимировна, ст. преподаватель кафедры коллоидной химии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: eskova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2536-1884>

Сохранева Вера Александровна, студент Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: sokhraneva.v@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0930-5604>

About the authors:

Valentina V. Korypaeva, Postgraduate Student, Department of General Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vvkorypaeva@mitht.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9501-9403>

Evgeniya F. Bukanova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Colloidal Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: bukanova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9989-2437>

Evgeniya V. Eskova, Senior Lecturer, Department of Colloidal Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: eskova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2536-1884>

Vera A. Sokhraneva, Student, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: sokhraneva.v@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0930-5604>

*Поступила: 10.04.2020; получена после доработки: 15.09.2020; принята к опубликованию: 25.05.2021.
The article was submitted: April 10, 2020; approved after reviewed: September 15, 2020; accepted for publication: May 25, 2021.*

**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>



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.

Методы. Для решения поставленных задач были использованы методы системного анализа, методы информационного и математического моделирования с построением многооткликowych 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 многооткликowych 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 системы 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, многооткликowych 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. Korniyushko, 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–Jeeves 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: Korniyushko 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 аппаратура¹ [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 освещен 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 этапе².

В самом общем виде формирование критерия основывается на следующих постулатах. Каждый вариант решения X по управлению оценивается совокупностью критериев K , характеризующих качество найденного решения: $K = \{k_i\}$, где $i = 1, \dots, n$, 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.]

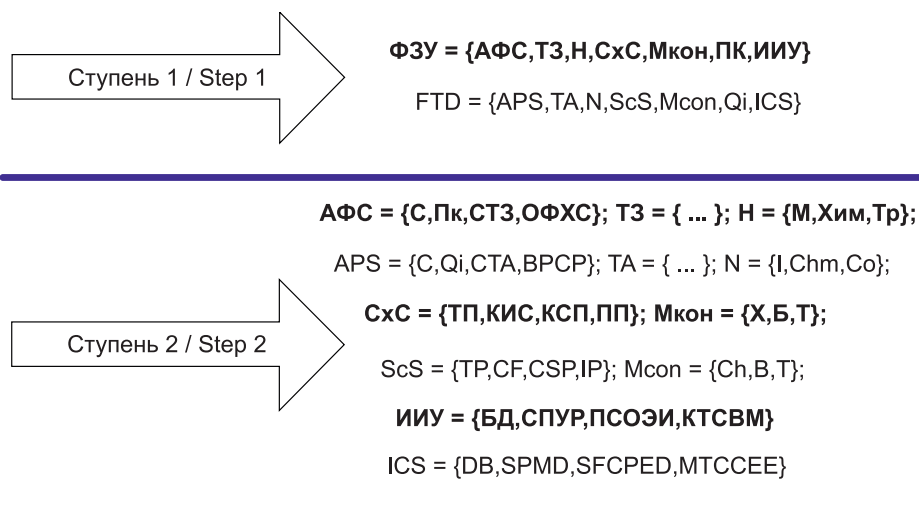


Рис. 2. Структура теоретико-множественной модели формирования задания на разработку системы управления синтезом ЛС.

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:

ΦЗУ – 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 / **ТА** – technical assignment for the development of an APS of a medication;
СТЗ – соответствие ТЗ / **СТА** – 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 удастся выявить все патологии, при которых его применять не рекомендуется. Только на основе длительного опыта применения удастся 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 $K_{\text{эксп}}^j$, оценивающих качество продукта на каждом этапе жизненного цикла разработки и производства ЛС, оценивается группой экспертов по методике, утвержденной Министерством здравоохранения РФ³. Помимо этого, на каждом этапе имеется свой собственный частный (технологический

или эколого-технологический) критерий D_j^m , служащий для выбора оптимальных параметров в технологии процесса.

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

$$D \subset K \subset G, \quad (2)$$

где $G\{(R;Q;C)_{\text{ТЗ}}; S_{\text{эксп}}^j; W; \text{ИЭС}\}$ – 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. $S_{\text{эксп}}^j$ – 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:

$$K_{\text{эксп}}^j \{ \mathcal{E}_i^j, W, D \} \subset S_{\text{эксп}}^j. \quad (3)$$

В выражении (3) $K_{\text{эксп}}^j$ – локальный критерий оценки качества на j -ом этапе, определяемый мнением каждого i -го эксперта $\mathcal{E}$ 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 таблице⁴.

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. 558n "On the approval of the Rules for the examination of medicines for medical use and the special aspects of the expertise 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 аппаратная 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 отдельными термостатируемыми зонами для двух микрореакторов (диапазон температур от +20 до +250 °С, давление до 20 бар); один модуль контроля давления Qmix P для двух каналов (давление до 200 бар); микропипеты x-Factory 35 × 35 × 3.3 мм; шприцы 2, 5, 10 и 50 мл (специальная сталь) и 1, 10 и 50 мл (боросиликатное стекло). Материал капилляров – специальная сталь 3.175 мм. Набор капилляров состоит из фитингов 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.]

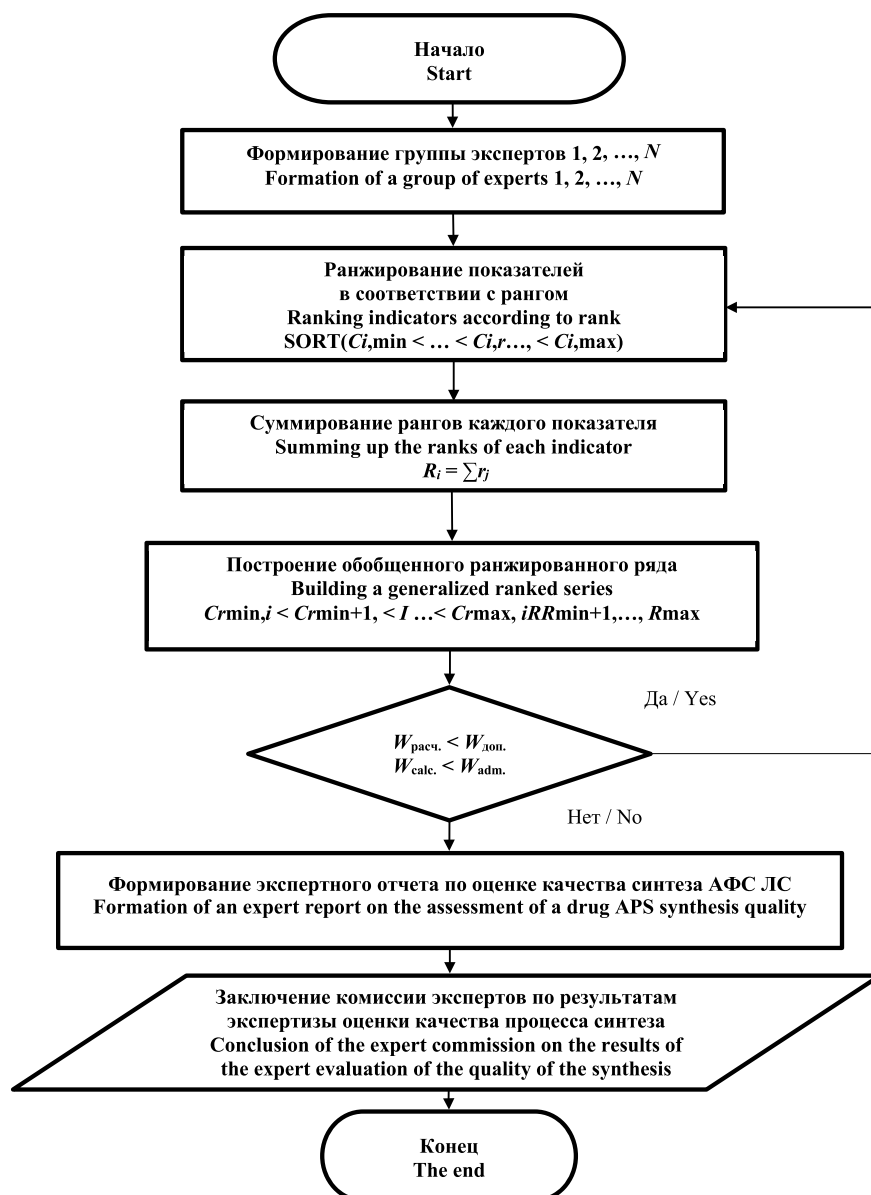


Рис. 3. Блок-схема алгоритма формирования частного критерия.
Fig. 3. Block diagram of the algorithm for forming a particular criterion.

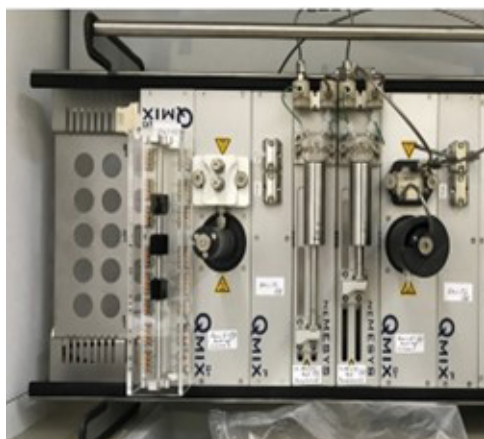


Рис. 4. Внешний вид микрореакторной системы Qmix.
Fig. 4. Appearance of the Qmix microreactor system.

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-

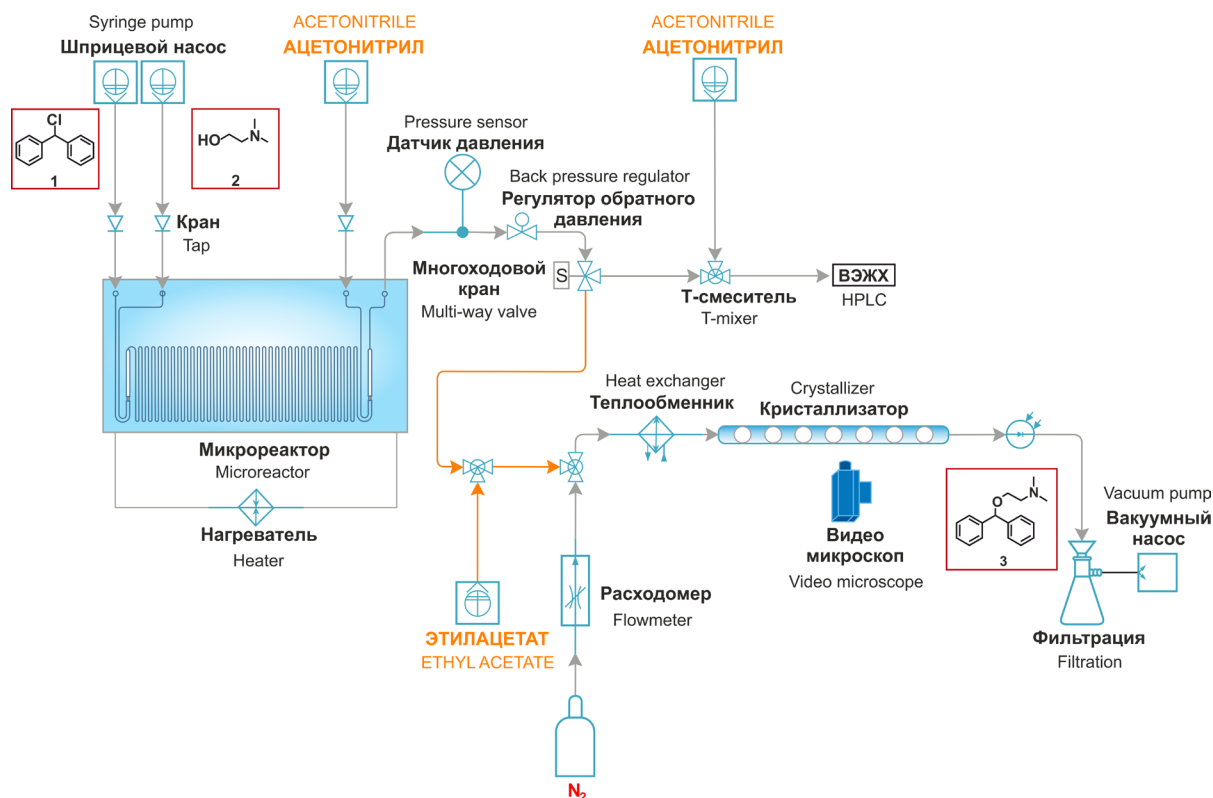


Рис. 5. Аппаратурная схема синтеза дифенгидрамина.
Fig. 5. Apparatus scheme for the synthesis of diphenhydramine.

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 – дифенилметилловый (Cl), z_4 – бис-дифенилметилловый (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).

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

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 .

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

где x_1, x_2, x_3 – температура t (°C), время (мин) и заместитель в ингредиентах Br или Cl, соответственно, а $Z_{\text{доп}}$ – 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:

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

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

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 $Z_j(x_1, x_2, x_3) \leq Z_{j\text{доп}}$.

В качестве алгоритма оптимизации была выбрана одна из модификаций покоординатного поиска

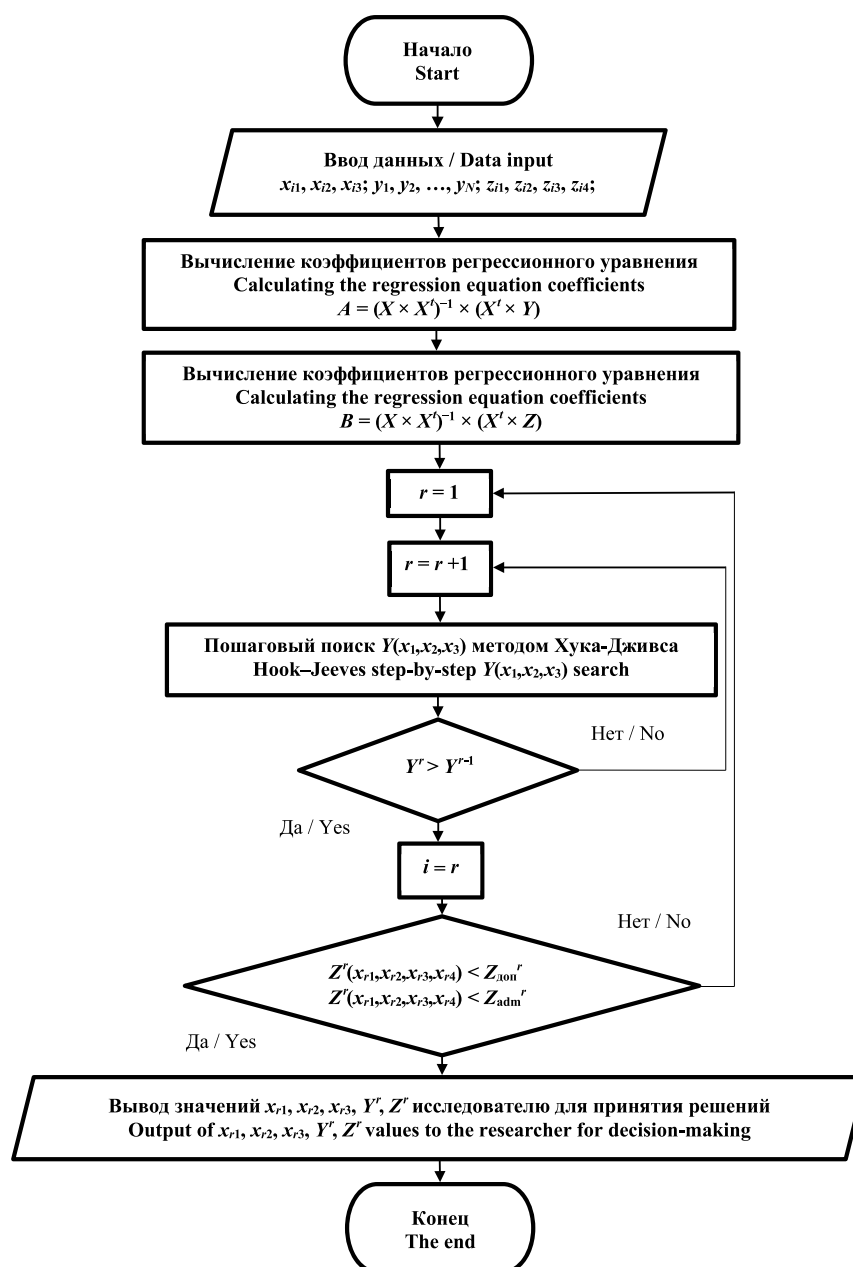


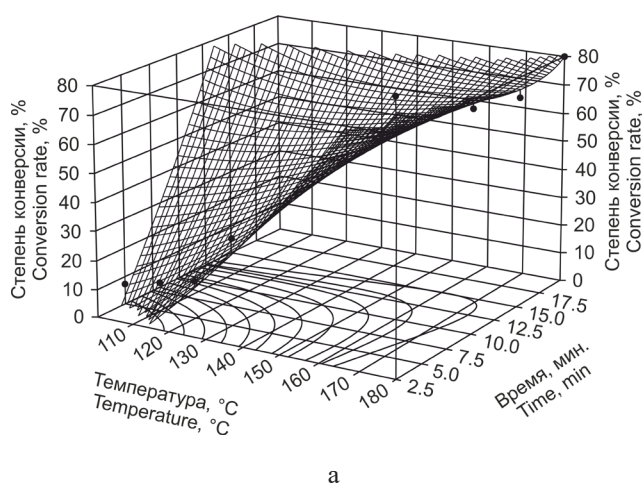
Рис. 6. Блок-схема алгоритма оптимизации управления непрерывным синтезом дифенгидрамина на микрореакторной системе Qmix.

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 $Y_j(x_{1j}, x_{2j}, x_{3j})$ на этом шаге, рассчитываются по модели (2) значения $Z_j(x_{1j}, x_{2j}, x_{3j})$ и передаются исследователю для принятия 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.



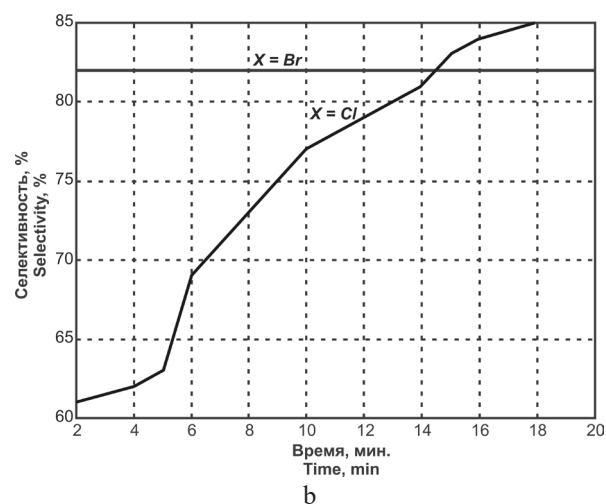
a

В качестве исходных компонентов использовались хлорбензогидрол и бромбензогидрол при $T = 100\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ и времени реакции $t = 2\text{--}20$ мин. Состав полученной смеси измерялся с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

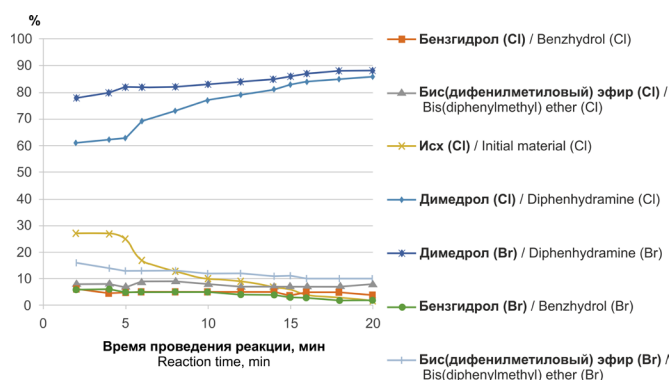
На данном графике видно, что степень конверсии выше в реакции, где участвует бромдифенилметан. В этом случае в полученной реакционной массе не остается примесей в качестве исходных реагентов. Таким образом, при выборе из двух исходных веществ для синтеза АФС димедрола предпочтение на данном этапе нужно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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

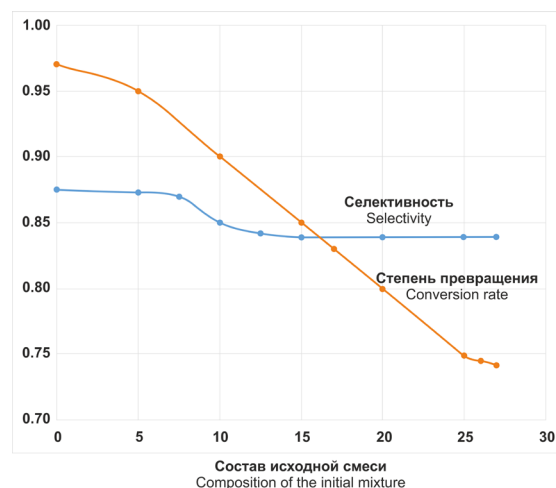
1. В работе проведен системный анализ системы управления качеством для подэтапа синтеза АФС,



b



c



d

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

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.

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., Швеи 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. Производство 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., Samylyna 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. Petersburg: 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](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. Technol.* 2005;28(3):318–323. <https://doi.org/10.1002/ceat.200407128>
18. Жилиякова 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. Вестн. 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. Kornushko V.F., Bogunova I.V., Flid A.A., Nikolaeva O.M., Grebenshikov 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](https://doi.org/10.1016/s1359-6446(04)02939-3)
15. Kornushko 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. Korniyushko, 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.

