3. Проанализирована цифровизация всей системы поставок лекарственных средств и медицинских материалов на пути от производителя к потребителю на основе федеральных информационных ресурсов: Федерального государственного бюджетного учреждения ФГИС МДЛП, АИС Росздравнадзора, ЭСКЛП и (или) отдельных информационных систем на основе ERP на примере интегральной системы “1С: Предприятие”.

4. Рассмотрена информационная поддержка прогнозирования запасов в аптечных организациях на основе анализа ABC / XYZ и информационного моделирования в нотации IDEF0.

1. Аберден Групп «Лучшие практики в электронной коммерции» Исследование ERP, краткое изложение исследований (ноябрь 2006 г.)
2. Аберден Групп «Отчет о контрольных показателях ERP в производстве» (июнь 2008 г.)
3. Бикс Л., Кларс Л., Локхарт Х., Твид Д., Спинк Дж., «Обоснование глобальных стандартов в цепочке поставок здравоохранения» GSI Global Healthcare Users Group 2007, стр. 2 - 6
4. Всемирная организация здравоохранения (2004 г.) Управление лекарственными средствами на уровне медицинского центра
5. Всемирная организация здравоохранения (2012) Управление закупками. Наука управления, глава 18.
6. Кадыров Ф.Н. Оптимизация использования лекарственных средств и расходных материалов / Ф.Н. Кадыров // Менеджер здравоохранения. 2009 г.
7. Мертенс П. Комплексная обработка информации. Операционные системы в промышленности: Учебник / Пер. с нем. М.А. Кострова; Издание СРЕДНИЙ. Кострова / П. Мертенс. - М.: Финансы и статистика, 2007. - 424 с. - ISBN 978-5-279-02928-0
8. Министерство Здравоохранения Российской Федерации закон No. 866 от (11/03/2015)
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».
10. Федеральный закон N 61-FL от 04/12/2010 "Об обращении Лекарственных средств".
11. Федеральный закон «О системе договоров в области закупок товаров, работ, услуг для удовлетворения государственных и муниципальных нужд» и постановления Правительства Российской Федерации № 1380 п.6 ч.1 п.33
12. Эконометрика: Учебник / И.И. Елисеева С.В. Курышева, Т. В. Костеева и др Издание И.И. Елисеева. - 2-е изд., Переработанное. и добавить. - М.: Финансы и статистика, 2008. - 576 с.

**Корнюшко В.Ф., Николаева О.М., Биглов Р.Р., Боридко В.С. Панов А.В.,
Разливинская С.В.**

**Информационно-алгоритмическая поддержка управления разработкой
непрерывного синтеза активных фармацевтических ингредиентов (АФИ)
лекарственных средств**

*МИРЭА-Российский технологический университет
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/lj-06-2020-83

idsp: ljjournal-06-2020-83

Аннотация

В статье рассмотрены этапы жизненного цикла разработки и производства лекарственных средств и обеспечивающие эти этапы системы контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции. Показаны особенности разработки и производства лекарственных средств в чрезвычайной ситуации, в условиях пандемии COVID-19. Показано, что применение подхода QbD (Quality-by-Design) [1] - системного подхода к разработке лекарственных средств на стадии разработки позволяет обеспечивать создание препарата с заданной эффективностью и с

минимальным риском при снижении общих сроков разработки за счет повышения качества самой разработки. Показана целесообразность применения циклической диаграммы Деминга [2] для ускорения процесса разработки и повышения его качества. Основопологающие идеи, сформулированные в принципе QbD, положены в работу в основу построения алгоритмов управления процессом непрерывного синтеза при фармацевтической разработке готовых лекарственных форм (ГЛФ). лекарственных веществ. В качестве примера рассмотрен непрерывный синтез активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) лекарственного препарата дифенгидрамина из хлор/бромдифенилметана [3] в микрореакторе проточного типа. Проведено функциональное моделирование процесса синтеза дифенгидрамина, в основу которого положены информационные модели в нотации IDEF0 [4]. Для реализации плана исследования построены многооткликовая регрессионная модель предсказания показателя оценки качества критических параметров процесса и разработан алгоритм оптимизации Хука – Дживса [5]. Приведены результаты исследований на микрореакторной системе Qmix, когда в качестве исходных компонентов использовались хлорбензогидрол и бромбензогидрол.

Ключевые слова: Жизненный цикл разработки и производства лекарственных средств, принцип QbD, диаграмма Деминга, непрерывный синтез, микрореактор, лекарственный препарат дифенгидрамин, многооткликовые регрессионные модели, функциональное моделирование, on-line оптимизация, алгоритм Хука-Дживса.

Abstract

The article examines the stages of the life cycle of drug development and production and the quality, efficacy and safety of medical products that provide these COVID-stages. It has been shown that the application of the approach of ObD (Quality-by-Design) [1] - a systematic approach to the development of medicines at the stage of development allows to ensure the creation of the drug with a given efficiency and with minimal risk while reducing the overall development time frame by improving the quality of the development itself. The feasibility of using the Deming Cycle Chart is shown [2] accelerate the development process and improve its quality. The fundamental ideas formulated in principle are in the work the heart of the construction of algorithms to manage the process of continuous synthesis and in the pharmaceutical development of ready-made medicinal forms (GLF). medicinal instill and more. As an example, the continuous synthesis of active pharmaceutical ingredients (AFI) of the drug diphenhydramine from chlorine/bromdiphenylmethane [3] on the microreactor of the flow type is considered. Functional modeling of the synthesis process of diphenhydramine, based on information models in IDEF0 [4] notation, is based on the process. To implement the study plan, a multi-response regression model for predicting the quality of the critical parameters of the process was constructed and a Hook-Jeeves [5] optimization algorithm was developed. The results of the research on the microreactor system of Qmix, when chlorbenzohydrol and brombenzohydrol were used as the original components.

Keywords: The exhausted cycle of drug development and production, the principle of QbD, the Deming diagram, continuous synthesis, microreactor, drug diphenhydramine, multi-response regression models, functional modeling, on-line line on optimization, Hook-Jeeves algorithm.

Сегодня, пожалуй, найдется не много людей, которые не слышали слов “разработка лекарственных средств”. Тема, которая раньше волновала довольно узкий круг специалистов, теперь волнует огромное число людей во всех странах мира. Когда будет создана вакцина против вируса, приведшего к пандемии COVID-19? Когда появятся лекарства, реально и надежно помогающие заболевшим? И сопутствующий

вопрос-почему нужно ждать не менее года, полутора после того, как уже в нескольких странах найдены прототипы вакцины и лекарств.

Рис.1. Жизненный цикл разработки и производства лекарственных препаратов

На рис.1 представлены этапы жизненного цикла разработки и производства лекарственных средств и системы контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции, применяемые на каждом этапе [6]. Здесь GLP (Good Laboratory Practice) - надлежащая лабораторная (доклиническая) практика; GCP (Good Clinical Practice) - надлежащая клиническая практика; GMP (Good Manufacturing Practice) - надлежащая производственная практика; GDP (Good Distribution Practice) - надлежащая дистрибьютерная практика.

Следует заметить, что весь жизненный цикл разработки и производства новых или модификации уже используемых лекарственных препаратов очень долг и дорог. Прежде, чем разработанный лекарственный препарат пойдет в промышленное производство, он в течение 12-15 лет проходит доклинические, клинические и предпроизводственные испытания. В них участвуют специалисты многих областей - биологи, биохимики, вирусологи (при разработке вакцины), медики, технологи, химики, математики и программисты. Если на 1-ом этапе клинических испытаний лекарственный препарат испытывается на нескольких десятках здоровых людей (именно такой этап сейчас проходят разработка ряда вакцин от COVID-19), то на заключительной стадии исследований в них участвуют уже тысячи и десятки тысяч людей, имеющих различные патологии здоровья, т.к. целью исследований при этом является получение информации о безопасности и эффективности разрабатываемого препарата, а также сопоставление его с другими лекарствами путем сравнения по ряду

заранее сформированных критериев, важнейшими из которых являются критерии риска (безопасности ЛС) и эффективности.

Эффективность разрабатываемого лекарственного средства во многом закладывается на этапе фармацевтической разработки.

При этом ЛС должно быть не только эффективным и безопасным, но и технологичным, а также физически и химически стабильным от начала производства до конца срока хранения. Решению этих задач, по мнению авторов [2] способствует принятие подхода QbD (Quality-by-Design)-системного подхода к разработке лекарственных средств, который должен обеспечивать создание препарата с высокой эффективностью и с минимальным риском. Центральными в подходе QbD являются экспериментальные исследования, в которых в свою очередь важнейшее значение имеют аналитическое и информационное сопровождение исследований, необходимые для контроля самого технологического процесса выпускаемого препарата. Для ускорения процесса разработки и повышения его качества, на наш взгляд, целесообразно использовать реализацию системного подхода на основе циклической диаграммы Деминга (Рис.2).

Рис. 2. Применение цикла Деминга к управлению исследованиями на этапе фармацевтической разработки лекарственного средства

Цикл Деминга (Deming Cycle, круг качества) – предложен и обычно используется для непрерывного улучшения качества производства за счет организации проверок исполнения на всех стадиях производства, обнаружения причин брака и исправления выявленных дефектов. Очевидно, что эта методика в принципе соответствует идеологии и задачам QbD и может быть использована при планировании и проведении фармацевтической разработки. В этом случае ее целью будет повышение качества и эффективности проводимых исследований за счет непрерывного контроля, оперативного выявления ошибок и их исправления

Круг качества включает следующие шаги [7]:

- Plan (Планирование). Планирование работы (исследований) до начала работ.

- Act (Управление). Апробация и оптимизация принятого плана проведения исследований с помощью быстро реализуемых и простых инструментов.
- Check (Контроль). Здесь тщательно контролируется по всем возможным параметрам выполнение принятой программы исследований.
- Do (Претворение в жизнь). На этом шаге найденное решение, документируется и передается на экспертизу исследователи или группе экспертов.

Основным принципом концепции QbD является концентрация основной цели разработки на готовом продукте и его потребителе (пациенте). А 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 реализация подхода QbD включает решение следующих основных задач [1]:

1. Определение критических свойств лекарственного препарата (исходя из его целевого профиля)
2. Определение критических параметров технологического процесса и характера взаимосвязи их изменчивости на качество ГЛС;
3. Определение пространства разработки или как иногда называют, области проектных решений (Design Space);
4. Формирование стратегии контроля качества;

Соответственно еще на ранних этапах разработки с помощью методологии оценки рисков (выявляя вред, тяжесть его последствий и вероятность его возникновения) можно спрогнозировать критические показатели для продукта и критические параметры процесса. По мере получения новых знаний и экспериментальных данных на последующих этапах разработки, при переносе технологии и масштабировании производства, по результатам валидации эта оценка будет только уточняться

Согласно [1] в задачи QbD на этапе разработки входит формирование критерия CQA (critical quality attribute) - это химический, микробиологический или биологический показатель, у которого имеется некоторое предельное значение, обеспечивающее заданное качество, и математическое моделирование процесса. Наиболее часто при математическом моделировании технологии исследуемого процесса используется регрессионный анализ, при этом параметры CQA становятся целевыми функциями или откликами. Основопологающие идеи, сформулированные в принципе QbD, положены нами в основу построения алгоритмов управления процессом непрерывного синтеза при фармацевтической разработке готовых лекарственных форм (ГЛФ) лекарственных веществ.

Этап фармацевтической разработки ГЛФ состоит из 2-х подэтапов [9] -синтеза активного фармацевтического ингредиента (АФИ) и разработки состава готовой лекарственной формы. И разработка, и промышленная реализация этих подэтапов достаточно автономны и в большинстве случаев промышленные предприятия синтеза и производства состава находятся в разных местах. Однако сейчас за рубежом появились экспериментальные разработки создания технологий, объединяющих в едином непрерывном потоке синтез и разработку состава ГЛФ. Такие разработки стали возможны буквально в последнее время с появлением новых материалов, внедрением в практику нанотехнологий и широким использованием информационных технологий.

Сегодня имеется значительное количество работ, посвященных информационной поддержке разработки состава лекарственных веществ [10], в то время как по-существу нет работ, посвященных отработке информационных и

математических основ управления процессами непрерывного синтеза готовых лекарственных форм (ГЛФ), т.к. (как уже было упомянуто) на сегодня существует только небольшое число установок непрерывного синтеза.

В качестве примера рассматривается непрерывный синтез АФИ дифенгидрамина из хлор/бромдифенилметана в реакторе с микроструктурой проточного типа (микрореакторе Рис.3).

Использование реакторов с микроструктурой проточного типа имеет ряд серьезных технологических, экономических и экологических преимуществ по сравнению с традиционными периодическими процессами. Это даст значительно более низкие технологические затраты и повышение эффективности производства [11] за счет более эффективного протекания процессов массо- и теплопереноса, а также возможности организации работы при повышенных температурах и давлениях в безопасном режиме. Кроме того, возможность подключения аналитического оборудования в проточном режиме обеспечивает высокий уровень автоматизации управления синтезом [12]. Важно отметить возможность масштабирования синтеза в проточном режиме при сохранении ключевых параметров процесса.

Рис.3. Схема реализации синтеза дифенгидрамина в реакторе проточного типа

Информационные связи между отдельными стадиями процесса синтеза, а также информационные связи с применяемой в процессе контрольно-измерительной аппаратурой приведены на Рис 4 и 5 в информационных моделях, представленных в нотации IDEF0.

Диаграмма [A0] верхнего уровня, обеспечивает наиболее общее описание объекта моделирования. На этой диаграмме объект моделирования представлен единственным блоком; стрелки описывают внешние интерфейсы объекта (Рис.4). Далее выполняется декомпозиция функционального блока посредством создания дочерней диаграммы. Дочерняя диаграмма описывает ту же функцию, что и исходный (родительский) функциональный блок, но более подробно. Таким образом, задается иерархия декомпозиции «родительский блок – дочерняя диаграмма».

Описание диаграммы [A0] – контекстной информационной модели непрерывного синтеза включает все основные блоки, входящие в информационную модель схемы непрерывного синтеза, а также информацию о входных и выходных потоках материальных веществ, управлении и контроле за состоянием процесса. Дочерние блоки: [A1] - подготовка, [A2] – синтез фенгидрамина, [A3]-фильтрация и т.д.

Рис.4. Диаграмма A0 информационной модели непрерывного синтеза в нотации IDEF0

На рис.5 приведен пример декомпозиции контекстной диаграммы- диаграмма блока [A2] - синтеза дифенгидрамина в номинации IDEF0.

Здесь дочерние блоки: [A2] - Синтез дифенгидрамина [A21] - Смешение, [A22] - Разбавление, [A23] - Проведение реакций, [A24] - Смешение, [A25] - Кристаллизация, [A26] – Фильтрация.

Рис.5. Диаграмма фрагмента информационной модели непрерывного синтеза в нотации IDEF0 (Блок декомпозиции A2)

Технология синтеза дифенгидрамина подробно описана в [3], ниже дается ее краткая аннотация. Хлордифенилметан и чистый диметиламиноэтанол подаются в микрореактор (объем которого равен 19,5 мкл) при помощи шприцевых насосов. Смешение происходит в первой секции SOR реактора в турбулентном режиме.

Перед второй секцией SOR полученная смесь разбавляется ацетонитрилом (ACN). Поскольку концентрация продукта в реакционной массе на выходе из реактора составляет приблизительно 1,0 М, то производится его разбавление ацетонитрилом.

Кристаллизация в сегментированных каплях обеспечивает непрерывную кристаллизацию материала при контролируемом размере кристаллов. Для контроля образования капель используется фототранзистор (Использование контроллера массового расхода привело к равномерному распределению капель, что позволило контролировать размер кристаллов и предотвратить засорение труб).

Для проведения исследований на микрореакторе была построена схема исследований с применением методов математического моделирования и оптимизации.

Рис. 6. Аппаратурная схема синтеза дифенгидрамина

Рассматриваемая ниже методика подготовки управленческих решений предназначена для формирования в режиме on-line рекомендаций исследователю, проводящему синтез ГЛФ. Основной задачей, которая решается с помощью этой методики, является предсказание показателя качества процесса синтеза и одновременно определение критических значений, проводимого синтеза, что позволяет исследователю не выходить за заданные ограничения. Таким образом на каждом шаге проводимого эксперимента исследователь получает прогноз не только, как изменится показатель качества синтеза при заданном плане изменения параметров, но и каких значений при этом достигнут критические показатели, оцениваемые далее с помощью системы контроля. В основе, как модели предсказания показателя оценки качества, так и критических параметров процесса лежат идеи регрессионного анализа.

Рассмотрим особенности построения систем информационной поддержки непрерывного синтеза дифенгидрамина из хлор/бромдифенилметана

Сформулируем задачу математического моделирования процесса непрерывного синтеза АФИ димедрола.

Итак, необходимо построить регрессионную модель зависимости критерия $G(x_1, x_2, x_3)$ от управляемых параметров x_1, x_2, x_3 . В качестве критерия оптимизации G используется степень извлечения при синтезе:

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

и регрессионные модели для измеримых, но неуправляемых параметров, служащих ограничениями изменений управляемых параметров:

$$Y_j(x_{i1}, x_{i2}, x_{i3}) \leq Y_{j\text{доп}} \quad (2)$$

где x_1, x_2, x_3 - соответственно значения температуры (t^0C), время (мин) и заместитель в ингредиентах **Br** или **Cl**.

$Y_j(x_1, x_2, x_3)$ - ограничения, определяющие состав или структуру получаемого соединения и измеряемые хроматографом.

Отметим, что если регрессионное уравнение (1) построить достаточно просто, то для построения уравнений (2) предлагается использовать методику построения многооткликового регрессионного уравнения.

Запишем уравнение многооткликового уравнения регрессии для моделирования процесса получения веществ ограничений по составу в матричной форме:

$$A = (X \cdot X^t)^{-1} \cdot (X^t \cdot Y) \quad (3)$$

где **A** - вектор-столбец регрессионных коэффициентов; **X** - матрица управляемых параметров x_1, x_2, x_3 ; **Y** - y_1, y_2, y_3 матрица целевых показателей

Решением матричного уравнения (3) является матрица коэффициентов **A**, где каждый из коэффициентов регрессионному уравнению с целевой функцией Y_k ($k=1,2,3$)

Отметим, что в уравнениях (1-3) индекс **i** относится номеру эксперимента, индекс **j** к номеру коэффициента в регрессионном уравнении, индекс **k** к номеру целевой функции в критериальных уравнениях ограничений (2); $Y_{j\text{доп}}$ - допустимые значения компонентов состава, задаваемые до начала процесса синтеза.

Построенные регрессионные уравнения дают возможность решать на втором этапе задачу оптимизации. Целью этого этапа является построение алгоритма on-line оптимизации, когда на каждом шаге определяется такой план изменения управляемых переменных x_1, x_2, x_3 , при котором значения Гизвлечения процессе синтеза растет, а ограничения (2) не выходят за пределы допустимых $Y_j(x_1, x_2, x_3) \leq Y_{j\text{доп}}$

В качестве алгоритма оптимизации может быть выбран практически любой пошаговый метод, например метод крутого восхождения. Однако, если количество управляемых переменных больше двух и корреляционная матрица в регрессионном уравнении, недиагональная, то организовать движение по градиенту становится несколько затруднительно. Кроме того, особенностью предлагаемой процедуры поиска оптимума является включение исследователя в контур алгоритма управления. Поэтому была выбрана одна из модификаций покоординатного поиска оптимума - алгоритм Хука – Дживса [5]

Остановимся подробнее на алгоритме, реализуемом в подсистеме информационной поддержки управленческих решений при определении оптимальных параметров различных стадий в системе непрерывного синтеза димедрола.

Общее уравнение решения задачи оптимизации имеет следующий вид:

$$G = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 \longrightarrow \max \quad (4)$$

здесь **G** - критерий оптимизации (показатель конверсии)

x_1, x_2, x_3 - управляемые параметры процесса непрерывного синтеза

Если представить контролируемые параметры в виде ограничений, то задача оптимизации примет вид:

$$G = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 \longrightarrow \max$$

$$Y_i^k = \Psi_j(x_1, x_2, \dots, x_n) \leq \text{abs}(Y_{i\text{доп}}^k) \quad (5)$$

где $\text{abs}(Y_{i\text{доп}}^k)$ определяется нормативными требованиями на ограничения по этому параметру

В работе выбран двухступенчатый подход к решению задачи оптимизации: на первом - выполняется пошаговое движение к оптимуму, на втором - для найденного плана управляемых переменных проводится проверка допустимых значений состава. Такой подход позволяет экономить время и ресурсы за счет отказа от таких планов, при которых возможно нарушение ограничений по составу. Для решения задачи оптимизации выбран один из методов покоординатного движения. Используем для этого модифицированный метод Хука-Дживса.

Метод относится к большому семейству методов покоординатного поиска и включает два этапа: это сканирующий поиск вокруг некоторой точки, определяемой

после цикла поиска в качестве базисной. И организация движения от базисной точки по направлению к экстремуму (максимуму в нашей задаче) — это, так называемый “поиск по образцу”. На начальном этапе задаётся стартовая точка (обозначим её x_0) и шаги Δx_i по координатам. Затем замораживаем значения всех координат кроме 1-й, вычисляем значения функции в точках $x_0 + \Delta x_0$ и $x_0 - \Delta x_0$ (где x_0 — первая координата точки, а Δx_0 — соответственно значение шага по этой координате) и переходим в точку с наибольшим значением функции. В этой точке “замораживаем” значения всех координат кроме 2-й, вычисляем значения функции в точках $x_1 + \Delta x_1$ и $x_1 - \Delta x_1$. Если приращение улучшает целевую функцию, то шаг считается “удачным”. По этой переменной значение изменяется на величину шага и дается приращение по другой переменной. Иначе — “неудачным” и делается шаг в противоположном направлении и т. д. для всех координат. Таким образом метод Хука-Дживса позволяет организовать движение по направлению увеличения значений целевой функции (т.к. для выбора направления движения служат только точки с ростом значений целевой функции).

На Рис. 7 представлена блок-схема алгоритма оптимизации планирования исследований при непрерывном синтезе димедролла.

Рис. 7 Блок-схема алгоритма оптимизации планирования исследований при непрерывном синтезе димедролла

На Рис. 8 приведены некоторые результаты исследований, проведенных с помощью предложенных алгоритмов на микрореакторной системе Qmix. В качестве исходных компонентов использовались хлорбензогидрол и бромбензогидрол. $T(^{\circ}C)=100-180$ и времени реакции $t(min)=2-20$. Состав полученной смеси измерялся с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Рис. 8. График изменения степени конверсии

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.

Заключение

1. Рассмотрена информационная поддержка системной реализации принципа QbD на стадии разработки непрерывного синтеза активных фармацевтических ингредиентов лекарственных веществ на примере непрерывного синтеза дифенгидрамина из хлор/бром-дифенилметана на микрореакторах.
2. Проведено функциональное моделирование процесса синтеза дифенгидрамина, в основу которого положены информационные модели в нотации IDEF0. Они позволяют подробно рассмотреть информационные связи между отдельными стадиями процесса синтеза, а также информационные связи с применяемой в процессе контрольно-измерительной аппаратурой.
3. Для реализации плана исследования были построены математическая модель и разработан алгоритм оптимизации. Математическая модель, на основе алгоритмов регрессионного анализа, применена для построения многооткликовой модели предсказания показателя оценки качества критических параметров процесса. Построенные регрессионные уравнения дают возможность сформулировать на втором этапе задачу оптимизации, для решения которой был использован модифицированный алгоритм многомерной оптимизации – алгоритм Хука – Дживса.
4. Разработана блок-схема онлайн-алгоритма оптимизации управления исследованиями при непрерывном синтезе димедрола, когда на каждом шаге определяется такой план изменения управляемых переменных, при

котором значение критерия процесса конверсия) растёт, а ограничения (показатели состава) не выходят за пределы допустимых.

5. Приведены результаты исследований на установке на микрореакторной системе Qmix, когда в качестве исходных компонентов использовались хлорбензогидрол и бромбензогидрол. Результаты исследований показали эффективность разработанных алгоритмов моделирования и оптимизации плана исследований и позволили установить, что конверсия выше в реакции, где участвует бромдифенил метан. И помимо этого, в полученной реакционной массе не остаётся примесей.

1. Энде Д. Дж. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D производства: пер. с англ. СПб: ЦОП «Профессия», 2015 1280с.
2. Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богунова И.В., Флид А.А., Применение системного подхода для построения информационного пространства вокруг фармацевтической разработки технологии производства готовых лекарственных средств // Прикладная информатика, Том 13. № 3(75). 2018 Май-Июнь, С.83-100.
3. Майофис Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов — Л.: МЕДГИЗ, 1968. — 539 с.
4. Бурляева Е.В., Колыбанов К.Ю., Панова С.А. Информационная поддержка систем принятия решений на производственных предприятиях химического профиля (под редакцией В.Ф.Корнюшко). М.: ИПЦ МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2013.196
5. Cook R., Jeeves T.A., Direct Search Solution of Numerical and Statistical Problems, J. Assoc. Comp. Mach., 8, 212 (1981).
6. Пятигорская Н.В., Ишмухаметов А.А., Беляев В.В. и др. Под редакцией акад. РАН В.В. Береговых. - М.: "ООО Группа РЕМЕДИУМ", 2019-328 С
7. Нив. Р. Генри пространство Деминга. Принципы построения устойчивого бизнеса. - М.: Альпина, Бизнес, 2005.
8. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли/ Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Нивожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.: ил.
9. Adamo A., Rachel L., Beingessner, Behnam M., Chen J., Timothy F. Jamison, Klavs F., Jensen, Jean - Christophe M. Monbaliu, Allan S./ Myerson, Eve M. Revalor, David R. Snead, Torsten Stelzer, Nopphon Weeranoppanant, Shin Yee Wong, Ping Zhang. On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system: science 352, 61 (2016), DOI: 10.1126/science. aaf 1337.
10. Таптунов В.Н., Интеллектуальная система информационной поддержки выбора технологических схем производства твердых лекарственных препаратов отрасли – Автореферат, канд.тех.наук. М.: 2012.
11. Balogh A., Domokos A., Farkas B., Farkas A., Rapi Z., Kiss D., Nyiri Z., Eke Z., Szarka G., Örkényi R., Mátravölgyi B., Faigl F., Marosi G., Kristóf Nagy Z. Continuous end-to-end production of solid drug dosage forms: Coupling flow synthesis and formulation by electrospinning: Chemical Engineering Journal 350 (2018) 290-299.
12. Plumb K. Continuous processing in the pharmaceutical industry: changing the mindset. Chem. Eng. Res. Des., 2005, 83(A6), p. 730–738.

Лясковский М.А., Горячкин Б.С., Лещев А.О., Мельников К.И.
Разработка метода оптимизации раскладки клавиатуры «ЙЦУКЕН»

МГТУ им. Н.Э. Баумана
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/lj-06-2020-84

idsp: ljjournal-06-2020-84

Аннотация

В статье рассмотрен метод оптимизации стандартной раскладки «ЙЦУКЕН» путём минимизации пройденного пальцами расстояния. Предлагается использовать