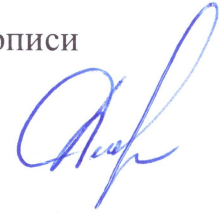


На правах рукописи



Ловская Дарья Дмитриевна

**ПРОЦЕССЫ ПОЛУЧЕНИЯ
ОРГАНИЧЕСКИХ АЭРОГЕЛЕЙ НА
ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И
КОМПОЗИЦИЙ НА ИХ ОСНОВЕ**

05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре кибернетики химико-технологических процессов Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор
Меньшутина Наталья Васильевна
Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева
руководитель Международного Центра Трансфера Фармацевтических и Биотехнологий

Официальные оппоненты: доктор технических наук, профессор
Абиев Руфат Шовкетович
Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Заведующий кафедрой оптимизации химической и биотехнологической аппаратуры

доктор технических наук, профессор
Гатапова Наталья Цибиковна
Тамбовский государственный Технический университет
заведующая кафедрой технологических процессов, аппаратов и техносферной безопасности

Ведущая организация: Московский технологический университет

Защита состоится «28» декабря 2017 года в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 212.204.03 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале университета (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.204.03



А. В. Женса

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из приоритетных направлений развития науки и технологий Российской Федерации является разработка новых материалов с заданными свойствами, которые могут быть использованы в различных отраслях промышленности. К таким материалам можно отнести аэрогели, глобальный рынок которых демонстрирует динамичное развитие. По прогнозам, к 2019 году объем продаж аэрогелей приблизится к 26 тысячам тонн или 548 миллионам долларов. Однако, отсутствие производства органических аэрогелей в форме частиц в промышленных масштабах значительно ограничивает разработки, связанные с использованием органических аэрогелей и их внедрением на рынок. Таким образом, одной из наиболее важных задач является перенос процессов получения частиц органических аэрогелей на полупромышленный и промышленный уровни, для чего могут быть использованы методы математического моделирования. Одними из наиболее перспективных материалов являются аэрогели на основе альгината натрия, которые имеют развитую внутреннюю поверхность, что позволяет внедрять в них различные активные вещества и получать композиции с заданным профилем высвобождения, улучшенной биодоступностью. Согласно Федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» существует потребность в создании наукоемкой конкурентоспособной продукции, что подтверждает актуальность развития технологий получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия для использования их в качестве систем доставки лекарственных средств.

Аэрогели и композиции на их основе получают с использованием процессов сверхкритической сушки и сверхкритической адсорбции, которые отвечают основным принципам «зеленой» химии. В данной работе проведены экспериментальные и теоретические исследования процессов получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия с использованием лабораторных и полупромышленных способов и реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате. Развита математическая модель процесса сверхкритической сушки для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия. Особое внимание уделено исследованию процесса сверхкритической адсорбции для получения композиций «аэрогель-активное вещество» с улучшенной кинетикой высвобождения.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям

развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы», соглашение № 14.586.21.0028 «Новое поколение нанопористых органических и гибридных аэрогелей для промышленного применения: от лаборатории к промышленному производству».

Цель работы – экспериментальные и теоретические исследования процессов получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия и композиций на их основе. Для достижения заданной цели поставлены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых представлена на рисунке 1:

1. Проведение экспериментальных исследований процесса получения частиц геля на основе альгината натрия лабораторными и полупромышленными способами.
2. Разработка способа совмещения замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате.
3. Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия.
4. Исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия.
5. Исследование возможности применения полученных композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств.

Научная новизна. Проведено исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами. Оценены факторы, влияющие на характеристики получаемых материалов. Данные методы получения частиц геля на основе альгината натрия реализованы на полупромышленном уровне с использованием гомогенизации при высоком давлении и распыления через пневматические форсунки.

Теоретически исследованы свойства трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении. Выбраны шаги проведения процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода для сокращения времени данного процесса. Теоретически и экспериментально доказана возможность проведения процессов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате, что позволяет обеспечить ресурсо- и энергосбережение.

Развита математическая модель процесса сверхкритической сушки для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия; модель позволяет исследовать локальный тепло- и массоперенос внутри аппарата произвольной геометрии, модель может быть использована для разработки новых конструкций аппаратов высокого давления.

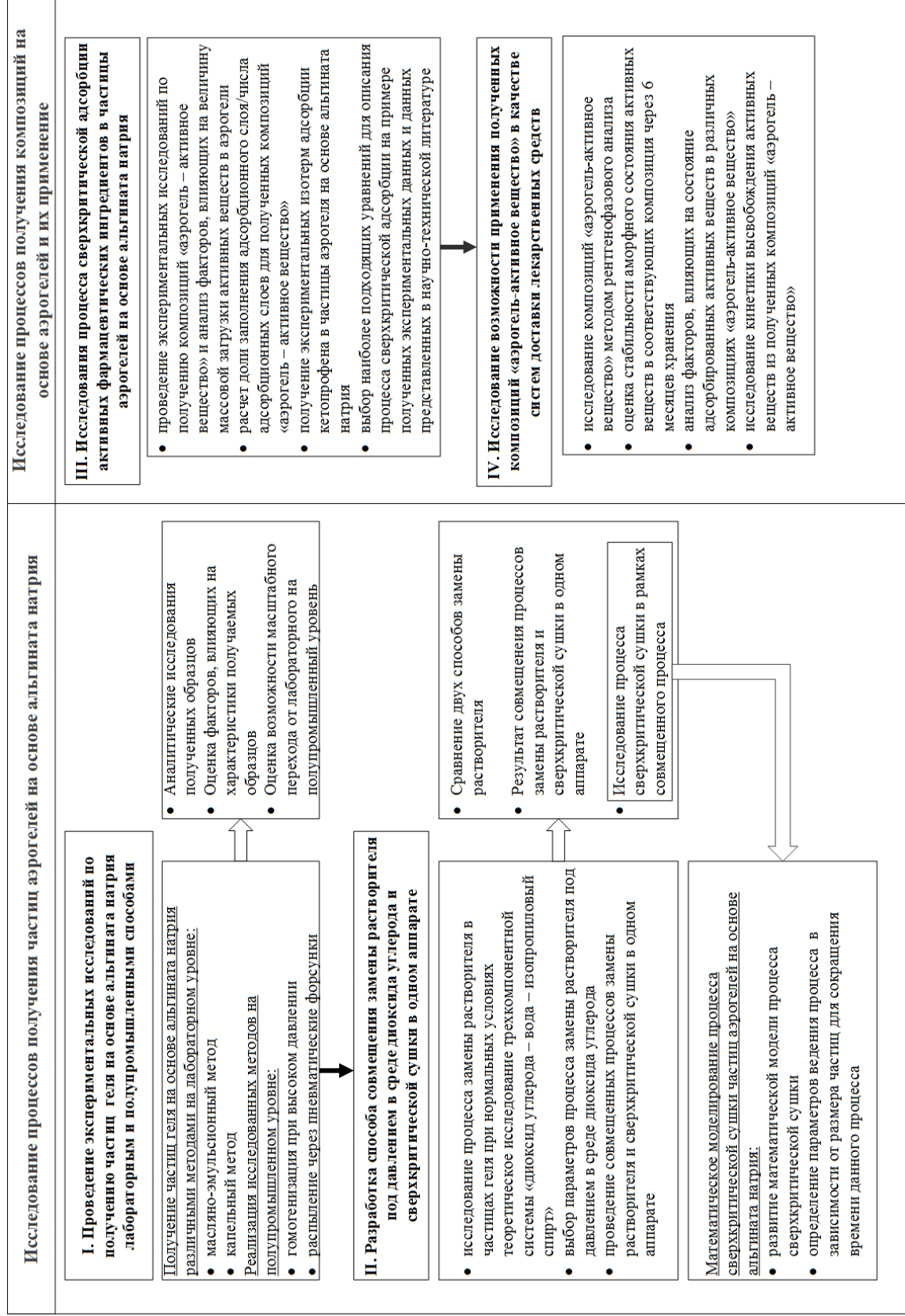


Рисунок 1 – Стратегия решения поставленных задач

Проведено исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия: экспериментально получены различные композиции «аэрогель – активное вещество», а именно: «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин». Исследованы факторы, влияющие на величину массовой загрузки активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» для оценки возможного механизма адсорбции.

Получены рентгенограммы для композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин», согласно которым адсорбированные активные вещества находятся в аморфном состоянии. На примере теста «Растворение», который был проведен согласно соответствующим фармакопейным статьям, подтверждена возможность использования данных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Практическая ценность. Проведен комплекс экспериментальных исследований по получению частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного и полупромышленного оборудования. Полученные результаты могут быть использованы для перехода от лабораторного на промышленный уровень производства частиц аэрогелей.

Предложена конструкция установки для получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через пневматические форсунки, зарегистрировано НОУ-ХАУ.

Реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате, что позволило сократить время процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия.

Проведен вычислительный эксперимент по модели, результаты которого позволяют определить параметры ведения процесса сверхкритической сушки в зависимости от размера частиц для сокращения времени данного процесса.

Проведены экспериментальные исследования по получению композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» с использованием сверхкритической адсорбции, которые показали зависимость величины массовой загрузки соответствующих активных веществ от параметров проведения процесса (температуры и давления), растворимости соответствующих активных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и от наличия или отсутствия

взаимодействия между поверхностью аэрогеля и поверхностью активных веществ.

В полученных композициях «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» адсорбированные активные вещества находятся в стабильном аморфном состоянии. Показано улучшение кинетики высвобождения для данных композиций, а именно сокращение времени высвобождения 50% активного вещества до 6.6 раз по сравнению с соответствующими активными веществами в кристаллическом состоянии. Данные композиции могут быть использованы в фармацевтической области в качестве систем доставки лекарственных средств.

Методология и методы исследования:

Для достижения целей диссертационной работы были использованы методы: азотной порометрии для определения удельной поверхности материалов; сканирующей электронной микроскопии; лазерной дифракции для определения размеров частиц; спектрофотометрии для определения концентраций соответствующих веществ; высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения массовой загрузки активных веществ в аэрогели; рентгенофазового анализа для оценки состояния активного вещества в порах аэрогеля; метод математического моделирования с использованием механики сплошных сред; методы и инструменты графического и численного анализа полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждается согласованностью теоретических выводов с результатами, полученными в ходе экспериментальных исследований, использованием современного оборудования и общепринятых методик аналитических исследований. Для разработанной математической модели проведена проверка адекватности.

Апробация. Основные результаты диссертационной работы были доложены на VIII, IX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2014 г., 2015 г); XXI Международном конгрессе химико-технологических процессов CHISA (Прага, Чехия 2014 г); Международном семинаре Aerogels (Гамбург, Германия, 2014 г., 2016 г); Международной научно-практической конференции «Биотехнология и качество жизни» (Москва, Россия, 2014 г); Международной научно-практической конференции ECCE10 (Франция, Ницца 2015 г); Международной научно-практической конференции «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Калининград, 2015 г), Международной выставке АСНЕСА (Германия, Франкфурт, 2015 г), Международной выставке «Химия-2015» (Москва, 2015 г), работа является победителем программы

Молодежного научно-инновационного конкурса "УМНИК" (2013-2015 гг.) и стипендиатом правительства Москвы (2017 г).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке и реализации задач исследований, в планировании и проведении экспериментальных работ, обработке полученных результатов, в развитии математической модели процесса сверхкритической сушки. Автор проводил систематизацию, интерпретацию и оценку полученных результатов, формулировал выводы, готовил материалы для публикаций и представления результатов исследований на российских и международных научных мероприятиях.

На защиту выносятся.

Процессы получения частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного оборудования. Реализация данных методов с использованием полупромышленного оборудования, а именно с применением процессов гомогенизации при высоком давлении и распыления.

Теоретическое и экспериментальное исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении.

Совмещенный процесс замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате для получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия.

Математическая модель для описания процесса сверхкритической сушки частиц аэрогеля на основе альгината натрия; расчеты с использованием уравнений модели и определение параметров ведения процесса сверхкритической сушки от размера частиц.

Процессы сверхкритической адсорбции для получения различных композиций «аэрогель – активное вещество» с использованием сверхкритической адсорбции; факторы, влияющие на величину массовой загрузки активных веществ.

Исследование состояния адсорбированных активных веществ в композициях «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин», проведенное с использованием метода рентгенофазового анализа.

Возможность использования композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами, подтвержденная результатами кинетики высвобождения.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 работ в ведущих рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Объём и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы из 189 наименований и 2 приложений. Общий объём составляет 229 страниц печатного текста, включая 24 таблицы и 107 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена и обоснована актуальность поставленной задачи.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы. Рассмотрены основные характеристики и свойства органических аэрогелей на основе биополимеров, а также процессы получения данных материалов в форме частиц. Рассмотрены способы совмещения стадий процесса получения аэрогелей для сокращения времени данного процесса. Приведены исследования по внедрению активных веществ в аэрогели различными способами, показаны возможности использования органических аэрогелей и композиций на их основе для фармацевтических применений. Приведен анализ рынка аэрогелей, подтверждающий актуальность развития технологий получения частиц аэрогелей на основе биополимеров. Приведены математические модели, используемые для описания сверхкритической сушки и уравнения для описания сверхкритической адсорбции. На основании литературного обзора сформулированы задачи диссертационной работы и предложена стратегия их решения (рис. 1)

Во второй главе приведены результаты экспериментальных исследований процессов получения частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами (рисунки 2 и 3).

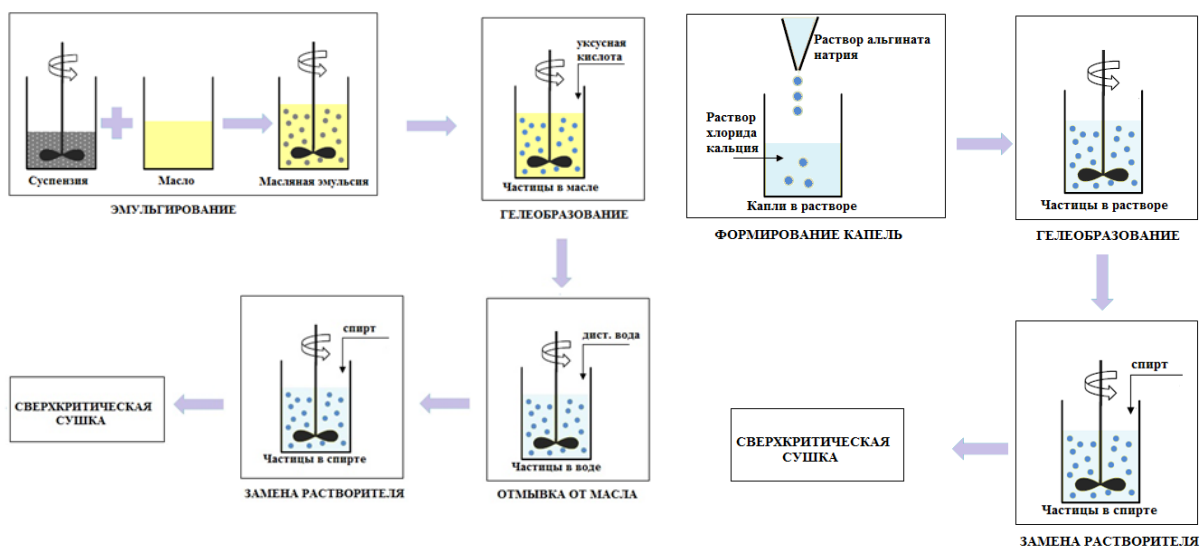


Рисунок 2 – схема получения частиц геля масляно-эмульсионным методом

Рисунок 3 – схема получения частиц геля капельным методом

Масляно-эмульсионный метод получения частиц геля альгината натрия включает в себя следующие стадии: приготовление суспензии плохо растворимой соли карбоната кальция в водном растворе альгината натрия; создание эмульсии в масле; введение в

полученную эмульсию уксусной кислоты для снижения рН и инициирования процесса гелеобразования. Сформированные частицы отделяют от масла центрифугированием и проводят многоступенчатую замену растворителя на спирт (в рамках данной работы использовался изопропиловый спирт).

Заключительной стадией является процесс сверхкритической сушки частиц геля в аппарате высокого давления, который проводится при следующих параметрах: температура 40 °С, давление 120 – 140 атм, расход диоксида углерода 0.2 кг/ч.

Процесс получения частиц геля на основе альгината натрия при использовании капельного метода состоит из двух этапов: формирование капель исходного раствора и гелеобразование, которое происходит, когда капли попадают в водный раствор хлорида кальция. Гелеобразование в данном случае происходит за счет поперечной сшивки альгината натрия катионами кальция. Полученные таким образом частицы выдерживаются 24 часа для того, чтобы в растворе не осталось не прореагировавших групп, после чего частицы промывают водой (для отмывки от хлорида кальция), после чего проводят многоступенчатую замену растворителя на спирт (в рамках данной работы использовался изопропиловый спирт). Заключительной стадией является процесс сверхкритической сушки, который проводится аналогично масляно-эмульсионному методу.

Если рассмотреть влияние параметров процесса получения частиц геля на основе альгината натрия на их размер, то можно отметить, что при использовании масляно-эмульсионного метода с увеличением концентрации раствора альгината натрия происходит увеличение среднего диаметра частиц. Для капельного метода наблюдается аналогичная зависимость.

Исследованные методы получения частиц геля на основе альгината натрия были реализованы на полупромышленных установках с использованием процессов гомогенизации при высоком давлении (для масляно-эмульсионного метода) и распыления через пневматические форсунки (для капельного метода). Для реализации процесса получения частиц геля с использованием гомогенизации была собрана установка, принципиальная схема которой представлена на рисунке 4. Для реализации процесса получения частиц геля с использованием распыления через пневматические форсунки была собрана установка, принципиальная схема которой представлена на рисунке 5. На установку зарегистрировано НОУ-ХАУ.

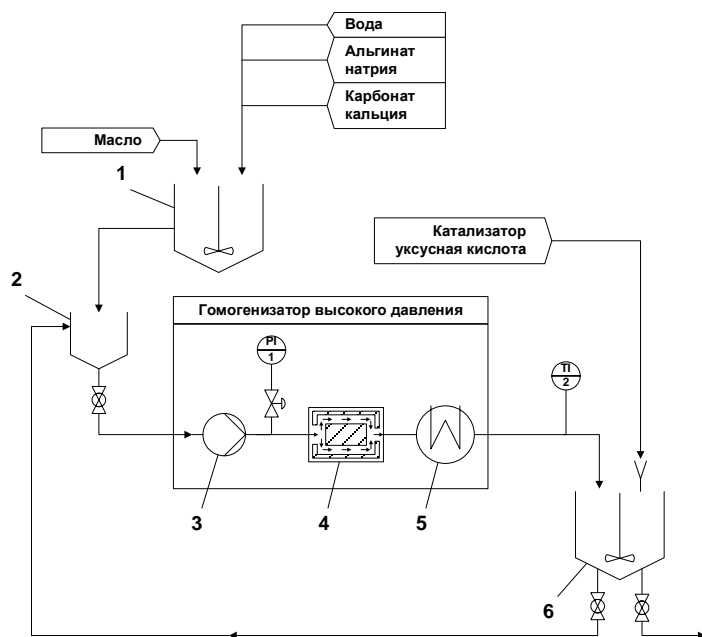


Рисунок 4 – Принципиальная схема процесса гомогенизации:

1 – емкость с перемешивающим устройством для создания предварительной эмульсии, 2 – приемная емкость, 3 – высоконапорный плунжерный насос, 4 – рабочая камера гомогенизатора H30Z, 5 – теплообменник гомогенизатора для охлаждения продукта, 6 – приемная емкость с перемешивающим устройством, P11 – манометр, T12 – термодатчик

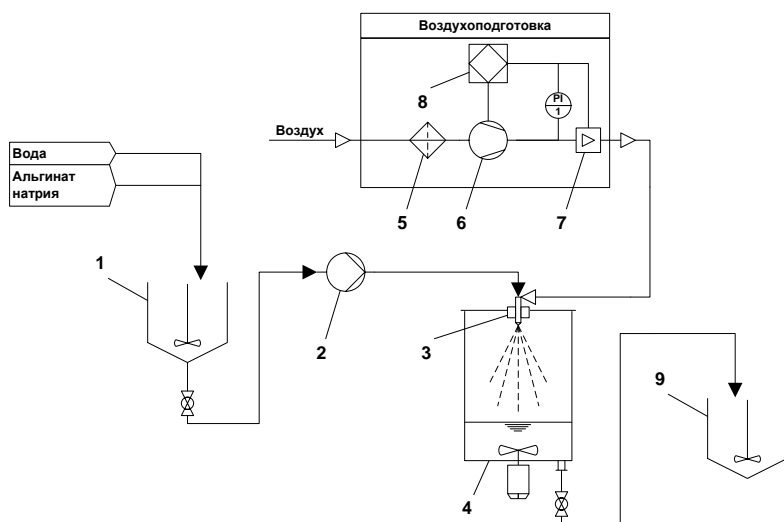


Рисунок 5 – Принципиальная схема установки для распыления:

1 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 2 – перистальтический насос; 3 – форсунка; 4 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 5 – воздушный фильтр; 6 – компрессор; 7 – расходомер вихревой; 8 – контроллер; 9 – приемная емкость с перемешивающим устройством; P11 – датчик давления

На рисунке 6 приведены снимки сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) полученных частиц аэрогеля.

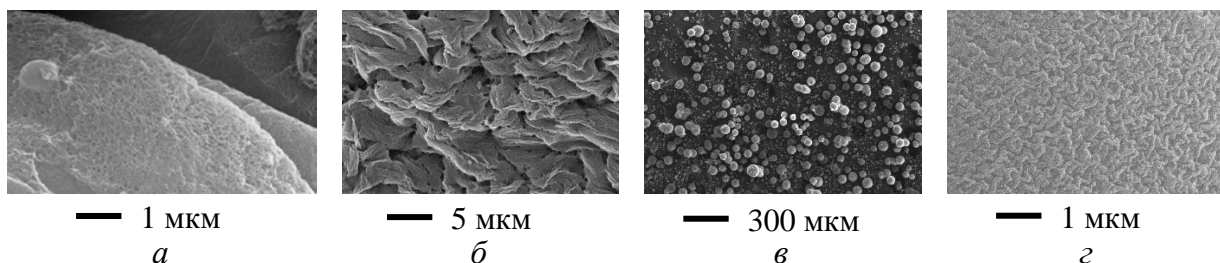


Рисунок 6 – снимки СЭМ частиц, полученных различными способами:

а) масляно-эмульсионный, б) капельный, в) гомогенизация, г) распыление

Характеристики частиц, полученных лабораторными и полупромышленными способами приведены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики частиц, полученных различными способами

Способ	Метод	Средний диаметр частиц, мкм	Средняя удельная поверхность, м ² /г	Средний диаметр пор, нм
Лабораторный	Масляно-эмульсионный	207	435	33
	Капельный	2425	501	25
Полупромышленный	Масляно-эмульсионный	87	529	22
	Капельный	56	481	23

На основании полученных экспериментальных данных показана возможность масштабного перехода от лабораторного на промышленный уровень для производства частиц аэрогелей. Кроме того, исследованные способы позволяют получать частицы заданного размера в зависимости от поставленной задачи путем варьирования параметров ведения процессов на полупромышленном оборудовании.

В третьей главе приведены результаты теоретических исследований трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт». Выбраны шаги проведения процесса для сокращения времени замены растворителя. Ход процесса показан на фазовой диаграмме (рисунок 7а). Показано, что данный способ позволяет сократить время замены растворителя более чем в 5 раз по сравнению с традиционным способом замены растворителя. Реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате. Схема экспериментальной установки приведена на рисунке 7б.

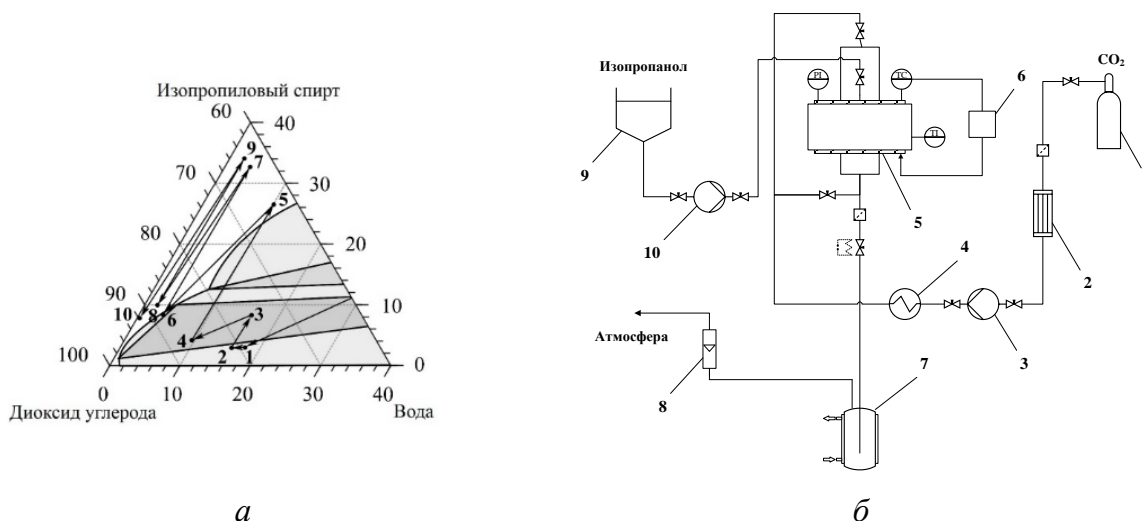


Рисунок 7 – а) Ход процесса замены растворителя под давлением
 б) Схема экспериментальной установки для совмещения процесса: 1 – баллон с CO₂, 2 – конденсор, 3 – пориновой насос высокого давления, 4 – термостат, 5 – аппарат высокого давления, 6 – система терморегулирования, 7 – сепаратор с охлаждающей рубашкой снабженный пробоотборником, 8 – ротаметр, 9 – накопительная емкость, 10 – мембранный дозирующий насос, PI – манометр, TC – датчик температуры, TI – датчик температуры

Развита математическая модель для описания процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия. Рассматриваемая система состоит из двух областей: свободного объема аппарата и слоя частиц. Слой частиц геля является гетерогенной смесью двух фаз – несущей и дисперсной. Несущая фаза представляет собой двухкомпонентную систему «диоксид углерода – изопропиловый спирт», в которой имеет место как

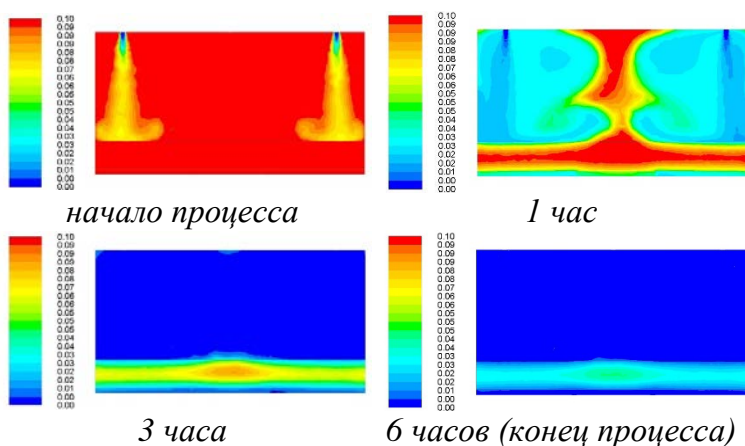


Рисунок 8 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению аппарата в различные моменты времени

диффузионный, так и конвективный транспорт. Дисперсная фаза присутствует в виде отдельных монодисперсных частиц, внутри которых имеет место только диффузионный транспорт. Решение уравнений математической модели осуществляется с применением метода вычислительной гидродинамики с использованием программного пакета Ansys Fluent. На рисунке 8 представлены эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению аппарата в различные моменты времени. Проведены расчеты с использованием математической модели, выявлены зависимости параметров ведения процесса сверхкритической сушки при различном размере частиц.

Четвертая глава посвящена исследованиям процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгинат натрия. Проведены экспериментальные исследования по получению композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин». Исследования включали в себя проведение процесса сверхкритической адсорбции при различных значениях температуры и давления: 40°C, 120 атм; 40°C, 200 атм; 60°C, 120 атм; 60°C, 200 атм. Показано изменение растворимости соответствующих активных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода в зависимости от параметров процесса. Показано возможное влияние взаимодействия молекул активных веществ с внутренней поверхностью аэрогеля на величину массовой загрузки. Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев в полученных композициях. Количество адсорбционных слоев во всех случаях близко к единице, что позволяет предположить, что процесс сверхкритической адсорбции проходит по механизму мономолекулярной адсорбции. Однако этих данных недостаточно, чтобы сделать вывод о механизме адсорбции. Для дальнейшего исследования механизма

сверхкритической адсорбции были проведены исследования по получению экспериментальных изотерм адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Эксперимент проводился при температурах 40°C, 50°C и 60°C. Давление во всех экспериментах было принято одинаковым и составило 200 атм. Для получения всех точек изотерм было проведено 32 эксперимента с учетом повторов. Полученные экспериментальные изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия представлены на рисунке 9.

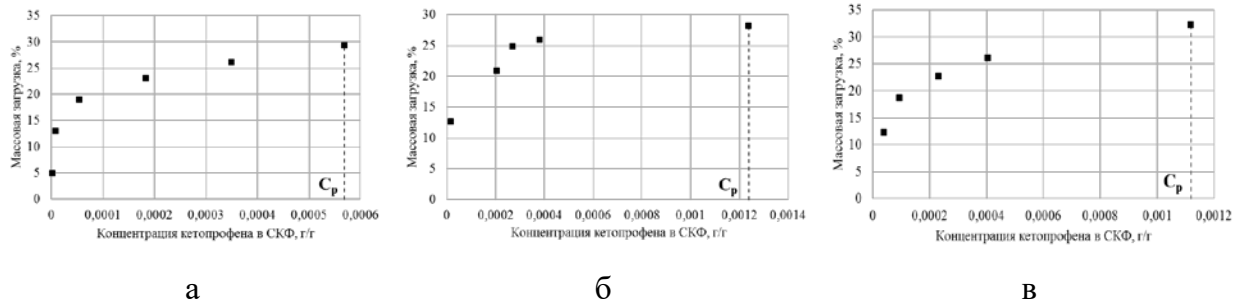


Рисунок 9 – Изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля при различных температурах: а) $T = 40^\circ\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00057 \text{ г/г}$; б) $T = 50^\circ\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00124 \text{ г/г}$; в) $T = 60^\circ\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00112 \text{ г/г}$

По типу полученных кривых можно предположить, что процесс идет по механизму мономолекулярной адсорбции. Был проведен анализ существующих уравнений для описания процесса адсорбции, которые могут быть использованы для оценки результатов процесса сверхкритической адсорбции. Всего было рассмотрено более 14 уравнений, из которых для дальнейших расчетов были выбраны следующие 4 уравнения, которые, согласно, литературным источникам, наиболее часто используются для описания сверхкритической адсорбции:

уравнение Фрейндлиха:

$$A = K_{\text{Ф}} c^n,$$

уравнение Ленгмюра:

$$A = \frac{A_{\text{М}} K_{\text{Л}} c}{1 + K_{\text{Л}} c},$$

уравнение БЭТ:

$$A = \frac{A_{\text{М}} K_{\text{БЭТ}} c}{(1 - c)(1 + (K_{\text{БЭТ}} - 1)c)},$$

уравнение Дубинина-Радушкевича: $\ln A = \ln A_{\text{М}} - \frac{R^2 T^2}{E^2} (\ln c_s/c)^2,$

где A – величина адсорбции, г/г_{аэр}; c (c_s) – концентрация активного вещества (насыщенного раствора) в сверхкритическом диоксиде углерода, г/г_{р-ра}; $K_{\text{Ф}}$ – константа адсорбции Фрейндлиха, г/г_{аэр}; n – эмпирический коэффициент; $K_{\text{Л}}$ – константа адсорбции Ленгмюра, г_{р-ра}/г; $A_{\text{М}}$ – предельная величина адсорбции, г/г; $K_{\text{БЭТ}}$ – константа адсорбции БЭТ, г_{р-ра}/г; E – энергия активации адсорбции, Дж/моль.

Константа адсорбции во всех случаях имеет экспоненциальную зависимость от температуры $K = K_0 e^{\frac{\beta}{T}}$. Предполагается, что предельная величина адсорбции зависит

от температуры линейно $A_M = aT + b$. Зависимость эмпирического коэффициента n в уравнении Фрейндлиха от температуры имеет следующий вид: $n = a_\Phi T + b_\Phi$.

Для расчета коэффициентов выбранных уравнений и их зависимости от температуры были использованы экспериментальные изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, полученные при 40°C и 60°C. Проверка выбранных 4 уравнений проводилась с использованием экспериментальной изотермы, которая была получена при 50°C. Рассчитанные значения коэффициентов и значения относительной ошибки (δ) для каждого из уравнений приведены в таблице 2.

Таблица 2. Коэффициенты для уравнений адсорбции и относительная ошибка

Уравнение	K_0 , Гр-ра/Г	β , К	a	b	a_Φ	b_Φ	E , Дж/моль	δ ,%
Фрейндлиха	25.94	-515.14	–	–	-0.013	7.15	–	13.57
Ленгмюра	$4.5 \cdot 10^{-11}$	11059.80	0.0048	-1.17	–	–	–	7.79
БЭТ	$9.2 \cdot 10^{-7}$	7562.37	0.0055	-1.31	–	–	–	21.92
Дубинина- Радушкевича	–	–	0.0027	-0.49	–	–	10980.8	10.02

По полученным данным, видно, что уравнение Ленгмюра является наиболее подходящим для описания процесса сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Это подтверждает сделанное ранее предположение о том, что процесс идет по механизму мономолекулярной адсорбции. Для различных композиций «аэрогель – активное вещество» могут быть использованы другие предложенные уравнения.

В пятой главе приведены результаты исследований полученных композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» для оценки возможности их применения в качестве систем доставки лекарственных средств. Приведены результаты исследований методом рентгенофазового анализа и получено 18 рентгенограмм для композиций с различной величиной массовой загрузки, которые показали, что активные вещества в составе аэрогеля находятся в аморфном состоянии (примеры полученных рентгенограмм приведены на рисунке 10).

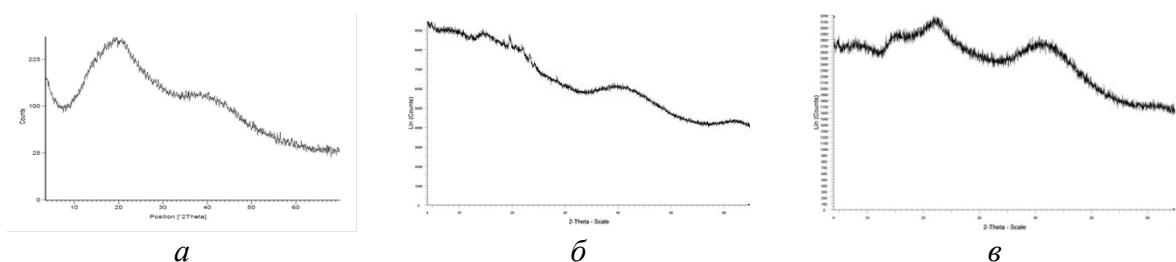


Рисунок 10 – Рентгенограммы композиций: а) «аэрогель – кетопрофен» 26.98 %масс, б) «аэрогель – нимесулид» 14.96 %масс, в) «аэрогель – лоратадин» 30.55 %масс

Проведенная оценка стабильности аморфного состояния через 6 месяцев хранения, показала, что адсорбированные активные вещества в композициях «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин» находятся в аморфном состоянии. Дополнительно были рассмотрены другие различные композиции «аэрогель – активное вещество», для чего было обработано 39 собственных данных и данных из литературных источников. На основании проведенных исследований, выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на состояние активных веществ, адсорбированных в аэрогель, данные приведены в таблице 3.

Таблица 3. Факторы, оказывающие влияние на состояние активных веществ, адсорбированных в аэрогель, полученные на основании проведенных исследований

Растворимость в ск-диоксиде углерода, моль/моль	Загрузка в аэрогель, масс%	Взаимодействие «аэрогель-активное вещество»	Возможное состояние активного вещества
высокая	< 20	да	аморфное
высокая	< 20	нет	кристаллическое
высокая	> 20	да	аморф. или крист.
высокая	> 20	нет	кристаллическое
средняя	< 20	да	аморфное
средняя	< 20	нет	аморфное
средняя	> 20	да	аморфное
средняя	> 20	нет	аморфное

Проведен тест «Растворение» в соответствии со стандартами фармакопейной статьи ОФС 42-0003-04, в рамках которого была исследована кинетика высвобождения активных веществ из композиций «аэрогель – активное вещество», проведено сравнение с кинетикой растворения соответствующих активных веществ в кристаллическом состоянии (рисунок 11).

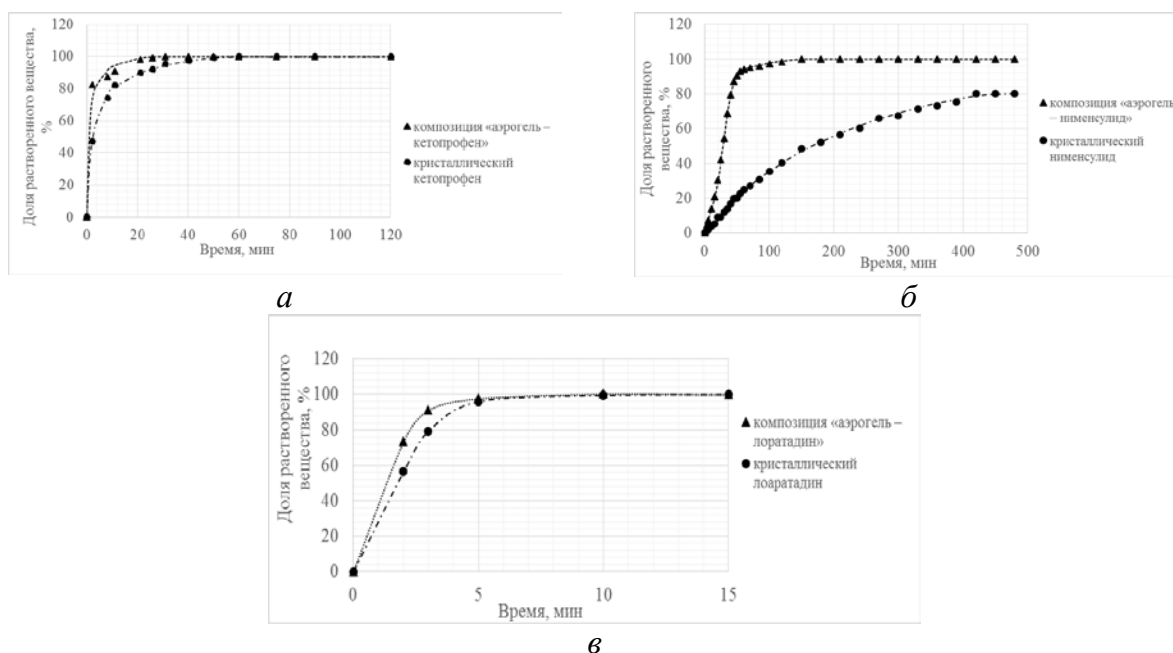


Рисунок 11 – Кинетические кривые высвобождения

В качестве критерия оценки был использован такой параметр как время высвобождения 50% активного вещества, поскольку данный параметр используется для оценки фармакокинетических свойств лекарственных средств. Сравнение профилей высвобождения композиций с профилями высвобождения исходных фармацевтических субстанций показало сокращение времени высвобождения 50% активного вещества до 6.6 раз. Это говорит о том, что сверхкритическая адсорбция активных веществ в поры аэрогелей позволяет получать композиции с улучшенными фармакокинетическими свойствами, в которых активные вещества находятся в стабильном аморфном состоянии. Соответствующие композиции могут быть использованы в фармацевтической отрасли в качестве систем доставки лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

1. Проведены экспериментальные исследования процессов получения частиц геля на основе альгината натрия различными методами: масляно-эмульсионным и капельным. Показано, как изменение концентраций исходных веществ влияет на конечные характеристики получаемых материалов. Исследованные методы получения частиц геля на основе альгината натрия были реализованы на полупромышленных установках с использованием процессов гомогенизации при высоком давлении и распыления через пневматические форсунки. Показано, что при таком масштабном переходе сохраняются необходимые характеристики конечного продукта – частиц аэрогеля на основе альгината натрия. Кроме того, исследованные способы позволяют получать частицы заданного размера в зависимости от поставленной задачи путем варьирования параметров ведения процессов на полупромышленном оборудовании.

2. На основании теоретических и экспериментальных исследований выбраны параметры проведения замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода. Показано, что данный способ замены растворителя позволяет сократить время процесса более чем в 5 раз по сравнению с традиционным способом замены растворителя. Разработан способ совмещения замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате. Применение такого способа совмещения позволит сократить время процесса получения частиц аэрогелей, обеспечить ресурсо- и энергосбережение, снизить капитальные затраты на создание производственных линий.

3. Развита математическая модель процесса сверхкритической сушки, что позволило применить данную модель для описания процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия. Проведены расчеты с использованием уравнений модели, выявлены зависимости параметров ведения процесса сверхкритической сушки от размера частиц.

4. Проведено исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, экспериментально получены композиции «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид», «аэрогель – лоратадин». Установлена зависимость массовой загрузки активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия от следующих факторов: параметров проведения процесса (температуры и давления), растворимости соответствующих активных веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и от наличия или отсутствия взаимодействия между поверхностью аэрогеля и поверхностью активных веществ.

5. Предложен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для оценки возможного механизма адсорбции. Получены экспериментальные изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. На примере полученных экспериментальных данных и данных представленных в научно-технической литературе оценены уравнения, подходящие для описания процесса сверхкритической адсорбции.

6. Проведено исследование возможности применения полученных композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств. С использованием метода рентгенофазового анализа, показано, что в композициях «аэрогель – лоратадин», «аэрогель – нимесулид» и «аэрогель – кетопрофен» соответствующие активные вещества находятся в аморфном состоянии, и подтверждена стабильность данного состояния после шести месяцев хранения. Исследована кинетика высвобождения соответствующих активных веществ в составе композиций «аэрогель – активное вещество» по сравнению с активными веществами в кристаллическом состоянии. Показано сокращение времени высвобождения активного вещества до 6.6 раз по сравнению с соответствующими активными веществами в кристаллическом состоянии. Подтверждена возможность использования данных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Меньшутина Н.В., Ловская Д.Д., Лебедев А.Е., Лебедев Е.А. Процессы получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия с использованием сверхкритической сушки в аппаратах различного объема // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. 2017. Том 12. № 2. с. 35-48.
2. Lovskaya D.D., Lebedev A.E., Menshutina N.V. Aerogels as drug delivery systems: In vitro and in vivo evaluations // The Journal of Supercritical Fluids. 2015. V.106, 115-121pp.
3. Menshutina N., Lebedev A., Khudeev I., D. Lovskaya. Supercritical drying process modeling and equipment design // 17th International Multidisciplinary Scientific GeoConference SGEM. 2017.

4. N.Menshutina, S. Ivanov, D. Lovskaya, V. Saprina, A.Lebedev. Process of production of aerogels based on polysaccharides for medical applications // 16th International Multidisciplinary Scientific GeoConference SGEM. 2016. B.6. V.1.
5. Ларченко Е.Ю., Шадрина Е.В., Хонина Т.Г., Меньшутина Н.В., Лебедев А.Е., Ловская Д.Д., Ларионов Л.П., Коломиец О.В., Чигвинцев С.А. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана // Известия РАН. Серия химическая. 2014. № 5. с. 1225.
6. A.E. Lebedev, D.D. Lovskaya, N.V. Menshutina. Modeling and scale up of aerogel production processes // 3rd International Seminar on Aerogels (2016, Sophia-Antipolis, France). 2016.
7. D.D. Lovskaya, D.A. Maltseva, N.V. Menshutina. Investigation of the state of active pharmaceutical ingredients adsorbed into the alginate-based aerogels by X-ray diffraction // 3rd International Seminar on Aerogels (2016, Sophia-Antipolis, France). 2016.
8. A.E. Lebedev, D.D. Lovskaya, N.V. Menshutina. Modeling of mass transfer in supercritical fluid // Process Systems Engineering. ECCE10.2015.
9. А.Н. Печенкина, В.И. Саприна, Д.Д. Ловская, Н.В. Меньшутина Аэрогели - современные системы доставки лекарств // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXIX, № 4. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. 2015. С. 48 – 50.
10. Ловская Д.Д., Лебедев А.Е., Саприна В.И., Меньшутина Н.В. Создание гибридных аэрогелей на основе альгината натрия // «Сверхкритические флюиды (СКФ): фундаментальные основы, технологии, инновации», тезисы докладов. 2015. С. 91-92.
11. Лазарева Ю.В., Лебедев А.Е., Ловская Д.Д. Аэрогели – новые системы доставки лекарств // Международная научно-практическая конференция «Биотехнология и качество жизни». 2014.
12. A.E. Lebedev, D.D. Lovskaya, A.M. Katalevich, N.V. Menshutina. Aerogels as a drug delivery system // 21st International Congress of Chemical and Process Engineering CHISA (Prague). 2014.
13. Ловская Д. Д., Лебедев А. Е., Меньшутина Н. В. Улучшение фармакокинетических свойств активных фармацевтических ингредиентов путем загрузки в аэрогельную матрицу // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXVIII, № 1 (141). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. 2014. С. 53 – 56.
14. D.D. Lovskaya, A.E. Lebedev, N.V. Menshutina. Aerogels as matrix carries of active pharmaceutical ingredients // International Seminar on Aerogels International Seminar on Aerogels 2014 (Germany). 2014.
15. Ловская Д. Д., Лебедев А. Е., Катаевич А. М. Аэрогели - современные системы доставки лекарств // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXVII, № 1 (141). М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. 2013. С. 79 – 85.
16. Ловская Д.Д., Лебедев А.Е. Получение органических и неорганических аэрогелей и использование их в качестве матриц-носителей для лекарственных веществ // Сборник докладов международной выставки химической промышленности и науки Химия-2013. 2013.
17. A. Lebedev, A. Katalevich, V. Malinina, D. Lovskaya, N. Menshutina Mathematical modelling of supercritical drying // 6th International Symposium on High Pressure Processes Technology, электр. ресурс (CD-ROM). Belgrade. Serbia. 2013. pp. 187 – 192.