

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель

доктор технических наук,
профессор
Н.В. Меньшутина

Москва – 2017

Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Литературный обзор	16
1.1 Характеристики и свойства органических аэрогелей. Особенности процессов получения органических аэрогелей в форме частиц	16
1.1.1 Методы получения органических аэрогелей в форме частиц	18
1.1.2 Совмещение стадий процесса получения аэрогелей для сокращения времени процесса в целом.....	26
1.1.3 Особенности процесса сверхкритической сушки.....	28
1.2 Способы внедрения активных веществ в аэрогель	32
1.3 Возможности использования композиций на основе аэрогелей в форме частиц в фармацевтике и медицине	39
1.4 Лабораторные, промышленные и полупромышленные установки для производства аэрогелей.....	43
1.5 Моделирование процессов сверхкритической сушки и сверхкритической адсорбции.....	50
1.6 Постановка задачи исследования.....	57
Глава 2. Экспериментальное исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия на лабораторном и полупромышленном уровнях	60
2.1 Процессы получения частиц геля на основе альгината натрия лабораторными способами.....	60
2.1.1 Процесс получения частиц геля масляно-эмульсионным методом.....	60
2.1.2 Процесс получения частиц геля капельным методом.....	65
2.2 Процессы получения частиц геля на основе альгината натрия с использованием полупромышленного оборудования.....	69
2.2.1 Процесс получения частиц геля на основе альгината натрия с применением гомогенизации при высоком давлении.....	69
2.2.2 Процесс получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через пневматические форсунки.....	75

2.3	Оценка возможности масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства частиц аэрогелей на основе альгината натрия	79
Глава 3. Исследование совмещенных процессов замены растворителя и сверхкритической сушки для получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия. Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки.....		
3.1	Исследование процесса замены растворителя в частицах геля на основе альгината натрия при нормальных условиях	83
3.2	Теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении	87
3.3	Выбор параметров процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода.....	91
3.4	Экспериментальное исследование совмещенных процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки	97
3.4.1	Экспериментальное исследование замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода	98
3.4.2	Экспериментальное исследование сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия.....	102
3.5	Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия	104
3.5.1	Математическая модель кинетики процесса сверхкритической сушки частиц геля.....	105
3.5.2	Результаты моделирования процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия	112
3.5.3	Исследование влияние расхода диоксида углерода и размера частиц на ход процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия	120

Глава 4. Исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия.....	133
4.1 Экспериментальное исследование процесса сверхкритической адсорбции: влияние внешних параметров на величину массовой загрузки при получении композиций «аэрогель – активное вещество».....	134
4.1.1 Физико-химические свойства активных веществ, используемых для проведения процесса сверхкритической адсорбции	134
4.1.2 Описание экспериментального способа проведения процесса сверхкритической адсорбции для получения композиций «аэрогель - активное вещество».....	139
4.1.3 Результаты экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции	143
4.2 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки в композициях «аэрогель – активное вещество», полученных с использованием сверхкритической адсорбции.....	145
4.2.1 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – кетопрофен».....	145
4.2.2 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – нимесулид»	147
4.2.3 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – лоратадин»	150
4.3 Расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – активное вещество»	153
4.4 Получение экспериментальных изотерм адсорбции модельного активного фармацевтического ингредиента в частицы аэрогеля на основе альгината натрия	158
4.5 Выбор уравнений, описывающих процесс сверхкритической адсорбции для получения композиций «аэрогель – активное вещество».....	162

4.5.1	Расчет изотерм адсорбции с применением собственных экспериментальных данных.....	162
4.5.2	Расчет изотерм адсорбции с применением литературных данных.....	167
Глава 5. Исследование возможности применения композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств		174
5.1	Исследование методом рентгенофазового анализа композиций «аэрогель-активное вещество» для оценки состояния адсорбированных активных веществ.....	175
5.2	Исследование методом рентгенофазового анализа состояния адсорбированных активных веществ в композициях «аэрогель – активное вещество» через 6 месяцев для оценки стабильности.....	194
5.3	Исследование кинетики высвобождения адсорбированных активных веществ из композиций «аэрогель – активное вещество»	196
Выводы		205
Список использованной литературы		207
Приложение 1. Приказ о регистрации «НОУ-ХАУ»		226
Приложение 2. Полученные награды.....		227

Введение

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, которые имеют высокую удельную площадь поверхности, высокую пористость наряду с низкой плотностью, малый диаметр пор. Глобальный рынок аэрогелей демонстрирует динамичное развитие и по прогнозам, к 2019 году объем продаж аэрогелей приблизится к 26 тысячам тонн или 548 миллионам долларов. Однако, производственные линии, существующие на данный момент в мире, направлены только на получение неорганических аэрогелей в форме монолитов определенных размеров. Отсутствие производства органических аэрогелей в форме частиц в промышленных масштабах значительно ограничивает дальнейшие 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 [1–3].

Одними из наиболее перспективных материалов являются аэрогели на основе альгината натрия. Такие аэрогели 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.

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 биополимерных аэрогелей и композиций на их основе для фармацевтических применений. Приведен анализ рынка аэрогелей, подтверждающий актуальность развития технологий получения частиц аэрогелей на основе биополимеров. В последней части обзора 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.

Во второй главе приведены результаты экспериментальных исследований по получению частиц геля на основе альгината натрия с применением лабораторных (масляно-эмульсионный и капельный методы) и полупромышленных (гомогенизация при высоком давлении и распыление через пневматические форсунки) способов. Предложена конструкция установки для получения частиц геля путем распыления через пневматические форсунки. Показана возможность масштабного перехода от лабораторного на промышленный уровень для производства частиц аэрогелей. 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 экспериментальных исследований процессов замены растворителя (традиционным способом и под давлением в среде диоксида углерода) и сверхкритической сушки. Приведены результаты теоретических исследований трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт», на основании которых был осуществлен выбор параметров процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода. Реализовано совмещение процессов замены растворителя под давлением

в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате. Представлена математическая модель для описания процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия. Решение уравнений математической модели осуществляется с применением метода вычислительной гидродинамики с использованием программного пакета Ansys Fluent. Расчеты по уравнениям модели позволили оценить влияние расхода диоксида углерода и размера высушиваемых частиц на ход процесса.

Четвертая глава посвящена исследованиям процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината 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. 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.

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, которые показали, что вещества в составе аэрогеля находятся в аморфном состоянии. 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. 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. Сравнение профилей высвобождения композиций с исходными фармацевтическими субстанциями 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.

Цель диссертационной 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:

1. Проведение экспериментальных исследований процесса получения частиц геля на основе альгината натрия лабораторными и полупромышленными способами:

- получение частиц геля на основе альгината натрия масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного оборудования;
- получение частиц геля на основе альгината натрия с применением гомогенизации и распыления с использованием полупромышленного оборудования;
- аналитические исследования и оценка факторов, влияющих на характеристики получаемых образцов;

- оценка возможности масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства частиц аэрогелей на основе альгината натрия.

2. Разработка способа совмещения замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате:

- исследование процесса замены растворителя в частицах геля на основе альгината натрия при нормальных условиях;

- теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении;

- выбор параметров процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода;

- проведение совмещенных процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате.

3. Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки частиц аэрогеля на основе альгината натрия:

- развитие математической модели процесса сверхкритической сушки для описания сушки частиц геля на основе альгината натрия;

- исследование влияния расхода диоксида углерода и размера высушиваемых частиц на ход процесса сверхкритической сушки с применением математической модели.

4. Исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогелей на основе альгината натрия:

- проведение экспериментальных исследований по получению композиций «аэрогель – активное вещество» и анализ факторов, влияющих на величину массовой загрузки активных веществ в аэрогели;

- расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – активное вещество»;

- получение экспериментальных изотерм адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия;

- выбор наиболее подходящих уравнений для описания процесса сверхкритической адсорбции с использованием экспериментальных изотерм адсорбции и изотерм из литературных источников.

5. Исследование возможности применения полученных композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств:

- исследование композиций «аэрогель-активное вещество» методом рентгенофазового анализа для оценки состояния адсорбированных веществ (аморфное или кристаллическое); получение рентгенограмм соответствующих композиций;

- оценка стабильности аморфного состояния активных веществ в соответствующих композициях через 6 месяцев хранения;

- анализ факторов, влияющих на состояние адсорбированных активных веществ в различных композициях «аэрогель-активное вещество»;

- исследование кинетики высвобождения активных веществ из полученных композиций «аэрогель – активное вещество», сравнение профилей высвобождения с соответствующими профилями для активных веществ в кристаллическом состоянии.

В диссертации защищаются следующие положения.

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.

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.

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 в зависимости 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, подтверждённая результатами кинетики высвобождения.

Обоснованность и достоверность полученных 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.

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».

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 АСНEMA (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).

Автор выражает глубокую благодарность руководителю работы д.т.н., профессору Н.В. Меньшутинной, сотрудникам кафедры кибернетики химико-технологических процессов, сотрудникам и аспирантам научной группы, принимавшим участие в обсуждении данной работы.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Характеристики и свойства органических аэрогелей. Особенности процессов получения органических аэрогелей в форме частиц

Аэрогели являются пористыми материалами, обладающими высокой адсорбционной способностью, что позволяет успешно загружать в аэрогели различные вещества: активные фармацевтические ингредиенты [4–6], масла [7], добавки для пищевой промышленности и многие другие [8, 9]. Получают аэрогели с помощью «золь-гель технологии» с последующей сверхкритической сушкой в специальных аппаратах высокого давления [10, 11]. Подобные материалы могут быть получены только с использованием сверхкритических технологий, поскольку сверхкритические флюиды не создают поверхностного натяжения в порах высушиваемого тела и при их удалении пористая структура остается неповрежденной. Вещество, образующее каркас аэрогеля, занимает малую часть объема (всего 0.2-15 %), а оставшийся объем приходится на поры, заполненные воздухом.

Наибольший интерес представляют органические аэрогели в форме частиц, поскольку для многих потенциальных областей применения, именно такая форма является наиболее привлекательной. Органические аэрогели в форме частиц могут быть использованы в фармацевтике (системы доставки лекарств), медицине (изделия медицинского назначения), пищевой промышленности (носители витаминных добавок и др.). На сегодняшний день технологии получения органических аэрогелей в форме частиц находятся на стадии разработки и представлены по большей части только в качестве лабораторных методик, что обуславливает необходимость дальнейших исследований для осуществления масштабного перехода от лабораторного к полупромышленному или промышленному уровням, поскольку на сегодняшний день в мире не существует производства аэрогелей в форме частиц.

Для создания органических аэрогелей могут быть использованы различные полисахариды (целлюлоза, крахмал, альгинат натрия, пектин) [12–14], а также различные протеины (яичный, соевый и др.) [15]. Все эти вещества объединяет

способность образовывать гели либо в присутствии воды и/или сшивающего агента, либо под действием температуры и других факторов. После удаления жидкости (процесс сверхкритической сушки) получают высушенные твердые частицы органических аэрогелей заданного размера. Одним из наиболее перспективных исходных веществ для получения аэрогелей, которые могут быть использованы в качестве систем доставки лекарственных средств является альгинат натрия. Альгинат натрия представляет собой семейство неразветвленных двойных сополимеров остатков β -D-маннуровой кислоты (M) и α -L-глюкуроновой кислоты (G), соединенных 1-4 гликозидной связью (рисунок 1.1).

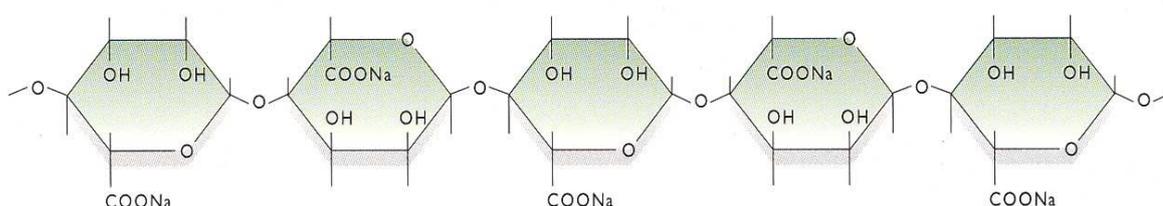


Рисунок 1.1. Молекулярная структура альгината натрия

Альгинат натрия – биосовместимый и биоразлагаемый полисахарид, который используется в медицине, а также в качестве пищевой добавки E401. Ряд исследований подтвердил безопасность альгината натрия для человеческого организма, что обуславливает возможность его использования в различных отраслях промышленности.

Возможность получения аэрогелей на основе различных органических веществ, таких как альгинат, хитозан, различные белки открывает возможности создания инновационных материалов с заданными характеристиками и обладающими рядом важных свойств. К таким свойствам можно отнести высокую удельную площадь поверхности, высокую пористость наряду с низкой плотностью, высокий показатель сорбционной емкости и что самое главное – биосовместимость, что гарантирует полную безопасность для человека [16]. Особый интерес представляет использование органических аэрогелей в форме частиц в качестве систем доставки лекарственных средств, поскольку внедрение различных активных веществ в аэрогели позволяет получать композиции с

улучшенными фармакокинетическими свойствами, к примеру, с улучшенной биодоступностью, ускоренным или, наоборот, замедленным высвобождением активного вещества из пор аэрогеля [17–19].

1.1.1 Методы получения органических аэрогелей в форме частиц

Основная стадия процесса получения органических аэрогелей в форме частиц – приготовление исходного раствора с последующим гелированием при помощи сшивающего агента [6, 20–22]. Гелеобразование может быть вызвано как химическими факторами, так и физическими (температура, pH среды). После формирования геля необходимо провести замену исходного растворителя, который находится внутри пористой структуры геля на соответствующий растворитель, который должен растворяться в среде сверхкритического флюида. Как правило, это различные спирты (этиловый, изопропиловый) [4, 6]. Заключительный шаг – сушка в среде сверхкритического флюида (в большинстве случаев это диоксид углерода).

Получение частиц аэрогеля с использованием масляно-эмульсионного метода

Масляно-эмульсионный метод является одним из самых распространенных методов получения частиц аэрогелей [23, 24]. Масляно-эмульсионный метод можно разделить на два этапа: формирование устойчивой эмульсии и гелеобразование. Можно выделить три основных способа формирования геля в данном случае. Первый способ заключается в эмульгировании исходных компонентов с последующим гелеобразованием без использования сшивающего агента. Гелеобразование происходит после формирования устойчивой эмульсии (когда все исходные компоненты диспергированы в масле). Такой случай возможен, когда соответствующая реакционная система состоит из компонентов, процесс гелеобразования которых может быть вызван различными физическими воздействиями, такими как нагревание, охлаждение, УФ-излучение [25]. Процесс гелеобразования в данном случае можно контролировать, что, несомненно, является преимуществом. Однако, для образования геля из альгината натрия необходим сшивающий агент (поливалентные катионы металлов), поэтому в

рамках данной работы первый метод является неприменимым. Вторым способом заключается в эмульгировании исходных компонентов с последующим добавлением нерастворимого в масле сшивающего агента. Гелеобразование в данном способе может быть инициировано двумя путями: отдельно готовится эмульсия и раствор сшивающего агента, после чего они смешиваются (1); сшивающий агент вводится в смесь исходных компонентов до формирования эмульсии, а для инициирования гелеобразования в систему вводятся дополнительные вещества (2). В обоих случаях сформировавшиеся капли сталкиваются друг с другом и под действием сил межмолекулярного притяжения происходит коалесценция, которая сопровождается укрупнением капель. Внутри такой капли исходные вещества смешиваются и начинаются реакции, приводящие к образованию частиц геля. Третий способ заключается в эмульгировании исходных компонентов с последующим добавлением сшивающего агента, который растворяется в масле. В некоторых исследованиях отмечается [19, 26, 27], что при использовании сшивающего агента, растворенного в масле гелеобразование на поверхности капель происходит быстрее чем в других способах, что минимизирует возможную агломерацию. Тем не менее, процесс получения частиц заданного размера может быть затруднен в силу того, что возможна их агломерация, вызванная неравномерным распределением сшивающего агента в масле. Для того, чтобы сшивающий агент растворился и распределился в масле равномерно, в эмульсию дополнительно могут вводиться различные солюбилизаторы (солюбилизаторы помогают повысить растворимость труднорастворимых веществ). Выбор конкретного метода зависит от необходимости использования сшивающего агента и его свойств (растворимость в масле). Схематическое изображение масляно-эмульсионного метода в целом изображено на рисунке 1.2 [24].

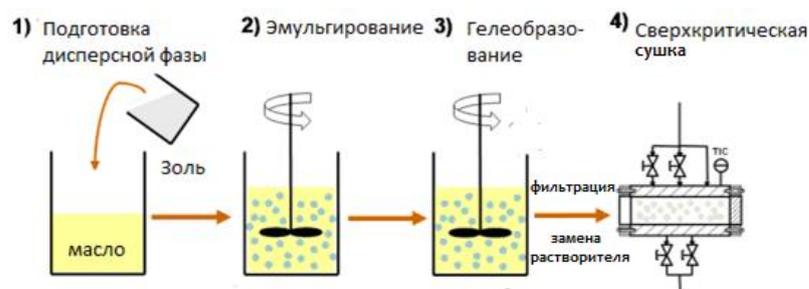


Рисунок 1.2 – Схематическое изображение процесса получения микрочастиц аэрогеля масляно-эмульсионным методом

Для варьирования структурных характеристик конечного продукта, возможно использование поверхностно-активных веществ, которые в различных концентрациях добавляются к эмульсии [6]. После стадии формирования частиц, необходимо тщательно отделить частицы от масла, после чего провести замену воды, которая находится в порах геля, на соответствующий растворитель. Особенностью замены растворителя в случае органических аэрогелей, является необходимость пошаговой замены с постепенным увеличением концентрации спирта. В случае резкого увеличения концентрации спирта происходит значительная усадка геля, что приводит к потере желаемых структурных характеристик аэрогеля (уменьшение площади удельной поверхности, пористости и пр.). Поэтому особенно важно тщательно провести замену растворителя, сохранив пористую структуру геля перед процессом сверхкритической сушки.

К преимуществам масляно-эмульсионного метода относится возможность получения частиц размером от 10 до 500 мкм. Варьируя параметры процесса получения, возможно получать частицы в заданном диапазоне размеров. В работе [28] Смирнова И.В. и соавторы на примере процесса получения аэрогелей на основе крахмала, исследовали влияние параметров процесса их получения, а именно скорость вращения мешалки при перемешивании масляной эмульсии. Скорости вращения мешалки в данной работе составили 600, 1400 и 2000 об/мин. На рисунке 1.3 показано, как скорость вращения мешалки влияет на распределение частиц по размерам [28].

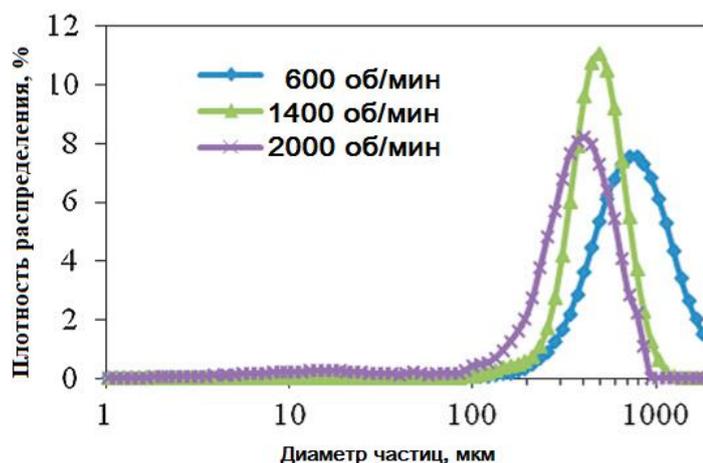


Рисунок 1.3 – Влияние скорости вращения мешалки на распределение частиц по размерам

С увеличением скорости вращения мешалки увеличивается величина механической энергии, передаваемой каплям эмульсии, что вызывает их более интенсивное дробление. При этом также увеличивается вероятность их коалесценции, что может приводить к более широкому распределению частиц по размерам и к их агломерации. Данные полученные в описанной работе могут быть использованы для выбора скорости вращения мешалки, что позволит сократить количество предварительных экспериментальных исследований.

Одним из существенных недостатков масляно-эмульсионного метода для получения аэрогелей является наличие дополнительной стадии – отделение от масла. Как правило, для этого проводят многократное центрифугирование, что увеличивает как время процесса, так и энергозатраты [24]. Это особенно важно при переходе от лабораторного к полупромышленному или промышленному уровням. Далее будут рассмотрены альтернативные методы получения частиц, в которых отсутствуют подобные дополнительные стадии.

Получение аэрогелей в форме частиц капельным методом

Суть данного метода заключается в введении исходного раствора по каплям в раствор, содержащий сшивающий агент [29, 30]. После попадания капель в раствор, начинается процесс гелеобразования. После формирования частиц геля, необходимо выдержать образовавшиеся частицы в растворе со сшивающим агентом в течение 24 ч для того, чтобы все химические реакции прошли до конца и не осталось не прореагировавших групп. Затем проводится пошаговая замена

исходного растворителя на соответствующий спирт. Заключительным этапом является процесс сверхкритической сушки.

Схематически данный способ изображен на рисунке 1.4.

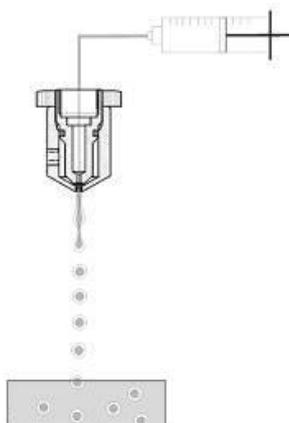


Рисунок 1.4 – Схематическое изображение процесса получения частиц, путем капельного введения в раствор, содержащим сшивающий агент

К преимуществам данного метода можно отнести отсутствие дополнительных стадий, таких как отделение от масла, как было показано для масляно-эмульсионного метода. На сегодняшний день существуют альтернативные, более автоматизированные способы получения частиц аэрогелей таким методом. К примеру, в литературе описано использование монодисперсных капающих устройств [14, 15]. Основным преимуществом данных устройств является возможность контроля размера капель, а также возможность получения капель одинакового размера. Тем не менее, данные устройства имеют достаточно низкую производительность, что, естественно, является недостатком. На данный момент, монодисперсные капающие устройства используются в химической и фармацевтической промышленности, в таких процессах как: микроинкапсуляция, покрытие, производство зелей и пр. Классифицировать данные устройства можно по способу «разбивания» струи: электростатические устройства, ультразвуковые и механические. Существуют капающие устройства, в которой единственной движущей силой является, непосредственно, сила тяжести. Но такие устройства имеют низкую производительность и не могут быть использованы для получения частиц в большом объеме. В электростатических капающих устройствах

образование капель ускоряется за счет электростатических сил, появляющихся за счет возникновения электростатического потенциала между выпускным отверстием и заземляющим электродом, который размещается на определённом расстоянии от выпускного отверстия. Электростатический потенциал может быть постоянным и переменным во времени [33]. Существуют капающие устройства, чья конструкция позволяет одновременно подавать две несмешивающиеся жидкости. Таким способом возможно получение микрокапсул [34].

Подводя итог, можно заключить что капающие устройства позволяют получать частицы в диапазоне от 20 мкм до 3 мм, а количество капель может достигать до одной тысячи в секунду, тем не менее, достаточно низкая производительность данных устройств является весомым недостатком, который может усложнить реализацию данного метода для получения частиц аэрогелей в полупромышленном и промышленных масштабах. Именно этот недостаток обуславливает необходимость использования другого возможного оборудования для получения частиц.

Получение частиц аэрогеля путем распыления через различные форсунки

Интересными и перспективными являются исследования по получению частиц аэрогеля с использованием распыления растворов различных биополимеров в растворы, которые содержат сшивающий агент. Данный процесс аналогичен капельному методу получения частиц, только в данном случае, вместо капающего устройства может быть использована форсунка того или иного типа. Использование распыления в ходе технологических процессов имеет на сегодняшний день достаточно большое распространение в различных отраслях промышленности [35–37]. Распыление можно рассматривать как разделение несжимаемого потока жидкости или струи, сопровождающееся образованием полидисперсных или монодисперсных капель [35, 38, 39]. Дисперсность распыляемой жидкости можно охарактеризовать средним диаметром образующихся капель. Чем меньше средний диаметр капель, тем лучше распыл. Теоретические исследования этого сложного с точки зрения гидродинамики

процесса, были начаты более 100 лет назад и развиты в многочисленных работах [36, 40, 41].

Если рассматривать процесс получения частиц аэрогелей для использования их в фармацевтической отрасли, то очень важно, чтобы размер получаемых частиц лежал в узком диапазоне. Соответственно, в данном случае, целесообразно использовать такие способы распыления, которые смогли бы обеспечить монодисперсное распыление. Одним из наиболее используемых способов распыления является пневматическое [42–44]. В данном случае энергия подводится к жидкости в результате взаимодействия данной жидкости с потоком газа [36, 45]. Важным преимуществом способа является возможность получения мелкодисперсных капель жидкости, а также возможность распыления относительно вязких жидкостей. Выделяют две основные группы пневматических форсунок, а именно форсунки высокого (избыточное давление распыливающего агента составляет от 1 до 10 атм и более) и низкого давления (избыточное давление до 0.1 атм). Если сравнивать конструкции данных форсунок, то их принципиальное различие заключается в соотношении размеров проходных сечений [36]. Как было указано выше, использование пневматического способа подходит для распыления вязких жидкостей. Для этого могут быть использованы такие конструкции пневматических форсунок, в которых жидкость подается по кольцевому зазору, при этом воздух, подаваемый для распыления, предварительно закручивается. Пример конструкции такой форсунки приведен на рисунке 1.5 [36].

Принцип работы данной форсунки заключается в следующем: воздух, который проходит по шнеку 5, закручивается и поступает в камеру 3. Жидкость подводится по кольцевому каналу 1 и торцевому зазору 4, где она взаимодействует с подаваемым воздухом и происходит распыление. Выходное сопло представляет собой кольцевую щель, образованную центральным стержнем 2 с коническим отражателем на конце. Варьирование угла конуса приводит к изменению угла распыла.

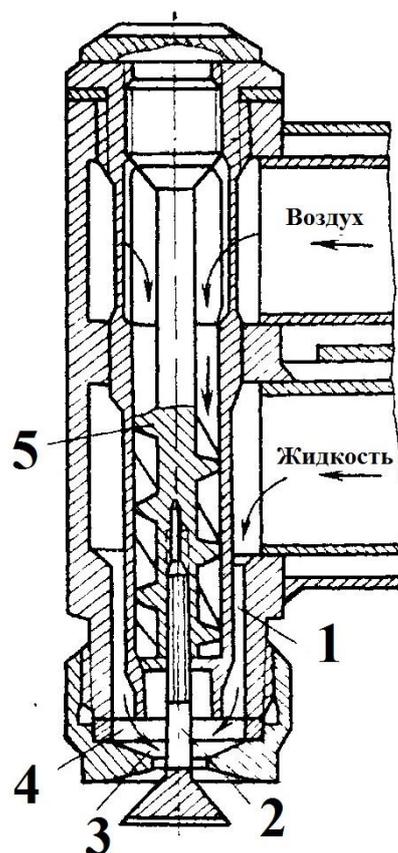


Рисунок 1.5 – Конструкция пневматической форсунки для распыления вязких жидкостей:
 1 – канал для подвода жидкости; 2 – центральный стержень; 3 – камера закручивания; 4 – щель;
 5 – шнек.

Современные пневматические форсунки позволяют достигать мелкодисперсного распыления с размером капель до 10 мкм. При этом производительность таких форсунок может варьироваться от 15 мл/мин до 30000 л/мин и выше [46]. Перспективными являются исследования процессов по получению частиц аэрогеля в узком диапазоне размеров с использованием различных пневматических форсунок. Актуальность данных исследований обусловлена тем фактом, что на сегодняшний день использование распыления для получения частиц аэрогеля изучено крайне мало [4, 47, 48]. Таким образом, можно сделать вывод, что данный способ получения частиц аэрогелей требует более подробного изучения, поскольку интерес к аэрогелям в форме монодисперсных частиц особенно сильно возрос в последние годы. Особый интерес представляет создание новых конструкций для реализации данных процессов не только в масштабах лаборатории, но и на полупромышленном уровне.

1.1.2 Совмещение стадий процесса получения аэрогелей для сокращения времени процесса в целом

В большинстве случаев процесс получения органических аэрогелей включает в себя стадии гелеобразования, замены растворителя и сверхкритической сушки.

Для того, чтобы минимизировать время процесса и избежать усадки геля, возможно совмещение процессов гелеобразования, замены растворителя и сушки таким образом, чтобы вышеперечисленные процессы проходили в аппарате высокого давления, что позволит сразу перейти к процессу сверхкритической сушки [49, 50]. В литературе можно найти примеры подобных процессов, к примеру, описаны исследования по сушке гидрогелей в реакторе высокого давления в среде, представляющей собой смесь «сверхкритический диоксид углерода – этиловый спирт» [51].

Процесс гелеобразования возможно осуществить в аппарате, заполненном диоксидом углерода, под давлением от 30 до 150 атм [49]. Такой процесс уже был изучен для некоторых органических веществ, таких как, протеин шелка [23], альгинат-лигнин [54]. Такой подход крайне привлекателен с точки зрения сокращения стадий получения аэрогелей. В литературе также приведены исследования возможности использования такого подхода на примере аэрогелей на основе альгината натрия [55].

Смирнова И.В. и соавторы провели исследование по совмещению процессов гелеобразования и сверхкритической сушки в одном аппарате для органических и гибридных аэрогелей на основе альгината [49]. Показано, что возможно осуществить процесс гелеобразования под давлением от 30 до 50 атм. В качестве катионов для инициации процесса гелеобразования, возможно использование различных двухвалентных карбонатов. Кроме того, в работе описана возможность ионной сшивки альгината с другими биополимерами. Установлена возможность проведения процесса гелеобразования в аппарате, заполненном диоксидом углерода под давлением, для образцов на основе целлюлозы и хитозана. Полученные образцы показали улучшенные структурные характеристики, по сравнению с аэрогелями, полученными традиционным способом.

Стадия замены растворителя является очень затратной с точки зрения времени, поскольку принципиально важно провести замену в несколько шагов, чтобы минимизировать усадку образцов [49, 56]. Но данная стадия необходима так как вода, которая часто используется в роли растворителя на стадии гелеобразования, и диоксид углерода ограниченно смешиваются друг с другом. При проведении замены растворителя важно понимать, какое остаточное количество воды может содержаться в порах геля. Чтобы ответить на данный вопрос необходимо рассмотреть фазовую диаграмму трехкомпонентной системы «вода – этиловый спирт – диоксид углерода» (получена при следующих параметрах процесса: 40 °С и 100 атм), которая представлена на рисунке 1.6.

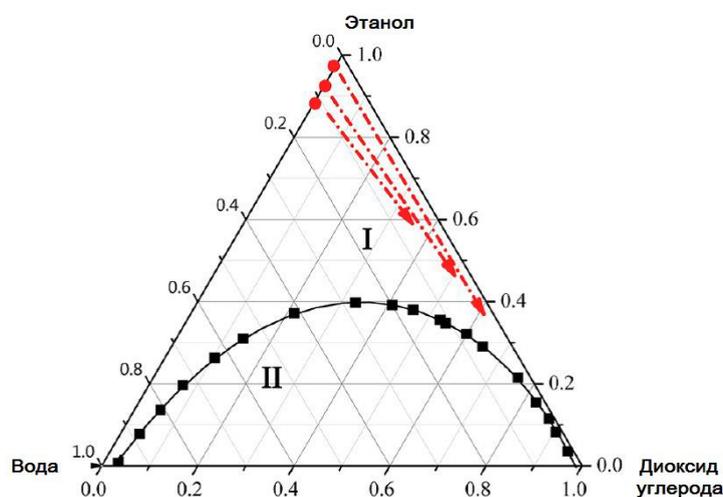


Рисунок 1.6 – фазовая диаграмма трёхкомпонентной системы «вода – этиловый спирт – диоксид углерода» при давлении 100 атм [51]

На фазовой диаграмме цифрой I обозначена область, в которой трёхкомпонентная система является однофазной, цифрой II – область, в которой эта система является двухфазной. Стрелками показаны направления, вдоль которых изменяется состав трехкомпонентной системы в ходе процесса сверхкритической сушки при различном содержании воды внутри геля до начала этого процесса. Показано, что при содержании воды в геле до начала процесса сушки меньше 2% не происходит разрушение его внутренней структуры, а усадка минимальна [51]. Это связано с тем, что при таком исходном содержании воды в

ходе сушки система не попадает в двухфазную область состава и остается гомогенной.

Фазовый состав трехкомпонентной системы «вода – этиловый спирт – диоксид углерода» зависит от температуры и давления процесса [57–59], при этом она отличается высокой сложностью, потому что такая система может образовывать до 5 фаз. Подбор этих параметров позволит увеличивать остаточное содержание воды внутри геля до начала процесса сверхкритической сушки так, чтобы в ходе сушки не происходило разрушения его структуры из-за образования многофазной системы. При правильном подборе данного содержания возможно снижение времени, необходимого для осуществления этапа замены воды на соответствующий растворитель.

Стадия замены растворителя также может быть проведена под давлением в среде диоксида углерода, что позволит реализовать совмещение всех основных стадий процесса получения аэрогелей в одном аппарате. Однако, в современной научно-технической литературе не представлены работы, в которых стадия замены растворителя проводится в среде диоксида углерода под давлением.

Можно сделать вывод, что реализация совмещенных процессов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате под давлением является крайне перспективным и актуальным, поскольку возможно осуществить разработку принципиально нового процесса получения органических аэрогелей, причем такой процесс занимал бы меньше времени, позволил бы уменьшить количество затрачиваемых реактивов. Более того, возможно дальнейшее масштабирование такого процесса, что позволит в дальнейшем упростить трансфер от лаборатории на уровень промышленного производства.

1.1.3 Особенности процесса сверхкритической сушки

Сверхкритическая сушка позволяет получать высокопористые материалы с особой трехмерной структурой [60]. Использование традиционного способа сушки, например, тепловой сушки, приводит к возникновению сил поверхностного натяжения на границе раздела «жидкость – газ» внутри пор, что в конечном счете,

может привести к полному разрушению высушиваемого образца [61–63]. Радиус пор аэрогеля лежит в диапазоне от 5 до 100 нм, что приводит к тому, что величина капиллярного давления внутри таких пор может достигать 1000 – 2000 атм [64]. Такое высокое давление приводит к «схлопыванию» пор, растрескиванию высушиваемого образца, вследствие чего наблюдается значительная усадка [65]. Если говорить о процессе сверхкритической сушки, то особенность данного процесса заключается в том, что в пористой структуре геля не образуется границы раздела фаз. Поэтому сверхкритическая сушка гелей позволяет сохранить их исходную структуру и получать материалы, которые обладают такими свойствами, как высокая площадь удельной поверхности, высокая пористость и низкая плотность [66–68].

В качестве сушильного агента для сверхкритической сушки, как правило, используется диоксид углерода, в силу следующих его преимуществ. Он обладает сравнительно низкими критическими параметрами: его критическая температура составляет 31.1 °С, а давление 73.4 атм [69]. Диоксид углерода отличается низкой ценой, он экологически безопасен, его использование соответствует всем принципам «зеленой» химии. Кроме того, при нормальных условиях диоксид углерода является газом – это позволяет легко удалять его после окончания процесса сверхкритической сушки. Важно, чтобы используемый сушильный агент образовывал гомогенную смесь с растворителем, содержащимся внутри высушиваемого геля. Благодаря этому, в ходе сушки происходит диффузионное замещение растворителя внутри геля на сверхкритический диоксид углерода и не образуется границы раздела фаз. После завершения данной стадии осуществляется сброс давления, диоксид углерода переходит в газообразное состояние и улетучивается, а исходная структура геля остается без изменений [70]. На рисунке 1.7 представлена фазовая диаграмма двухкомпонентной системы «диоксид углерода – изопропиловый спирт», на которой стрелками схематично изображен ход процесса сверхкритической сушки.

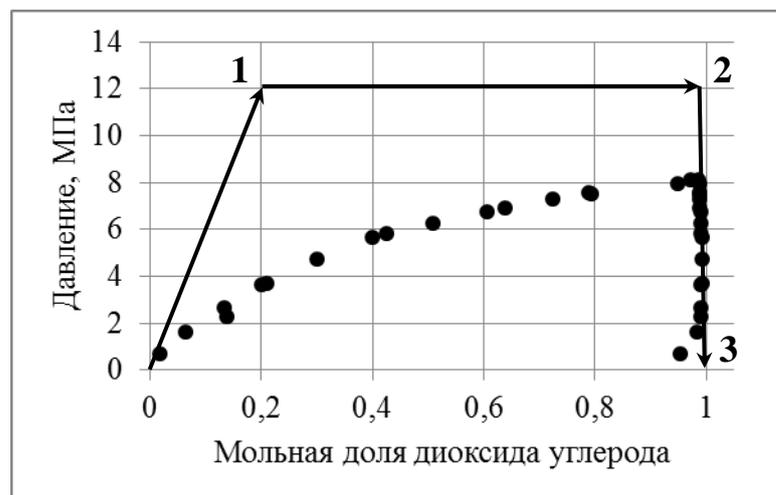


Рисунок 1.7 – Фазовая диаграмма системы «диоксид углерода – изопропиловый спирт» при температуре 40°C

В ходе набора давления система переходит в точку 1 на диаграмме. Затем осуществляется сброс растворителя из свободного объема аппарата и диффузионное замещение растворителя внутри высушиваемого геля на сверхкритический диоксид углерода (переход из точки 1 в точку 2). Давление процесса выбирается так, чтобы оно было выше критического давления смеси при данной температуре. При этом оно выбирается с некоторым запасом, так как при снижении давления ниже критического, произойдет образование двух фаз и разрушение структуры высушиваемого геля. После замещения всего растворителя внутри пор геля на сверхкритический диоксид углерода происходит сброс давления, и система переходит в точку 3.

Как было указано ранее, для того, чтобы осуществить процесс сверхкритической сушки, как правило, в качестве растворителя используют спирты (этиловый, изопропиловый и пр.). Но возможно использование других органических растворителей, к примеру, Будтова и соавторы [71] проводили исследования по получению аэрогелей на основе целлюлозы в среде сверхкритического ацетона.

В литературе описано исследование, в котором оценивались условия проведения сверхкритической сушки альгинатных аэрогелей и рассматривалась возможность оптимизации процесса сушки, путем варьирования этих условий [51].

В качестве сверхкритических растворителей использовались этиловый спирт и ацетон. Для выбора наиболее подходящих условий сушки были построены равновесные диаграммы для соответствующих двухкомпонентных систем. Выбиралась область, которая находится выше критической точки смеси. На рисунке 1.8 приведены равновесные фазовые диаграммы для двухкомпонентных систем «диоксид углерода – этиловый спирт» и «диоксид углерода – ацетон», соответственно.

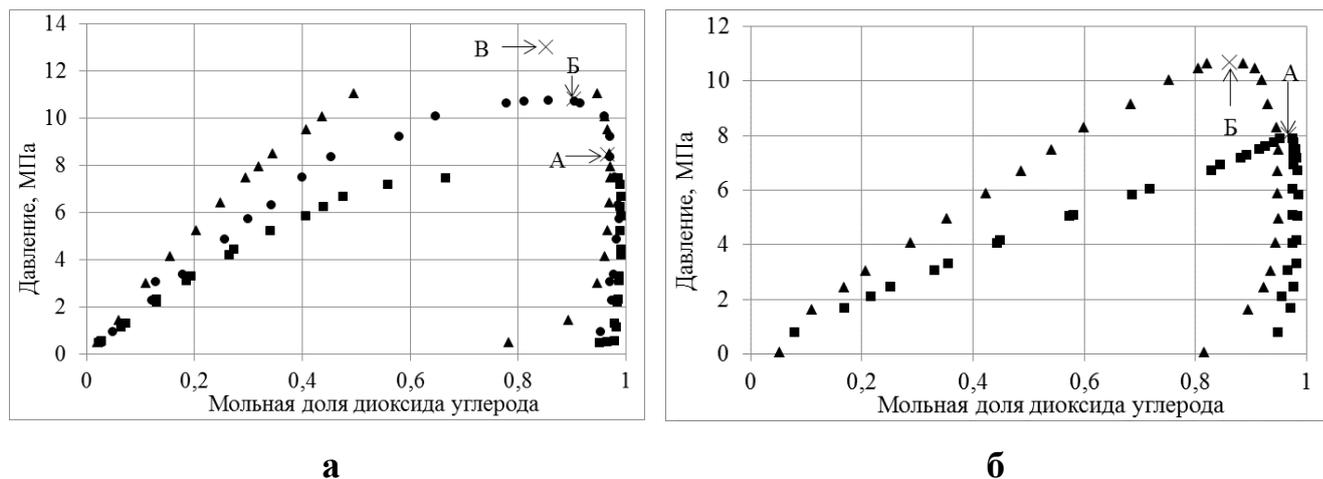


Рисунок 1.8 – Равновесные фазовые диаграммы для двухкомпонентных систем:

- а – «диоксид углерода – этиловый спирт», ■ – температура 40°C [72], ● – температура 60°C [72], ▲ – температура 80 °C [73], × – критические точки системы [74], А – температура 40°C, критическое давление 8.43 МПа; Б – температура 60°C, критическое давление 10.85 МПа; В – температура 80 °C, критическое давление 13.05 Мпа,
- б – «диоксид углерода – ацетон», ■ – температура 40 °C [75], ● – температура 60°C [76], × – критические точки системы [75]: А – температура 40°C, критическое давление 8.1 МПа; Б – температура 60°C, критическое давление 9.6 МПа

Проанализировав фазовые диаграммы всех приведенных систем «диоксид углерода – органический растворитель» можно сделать вывод о том, что при повышении температуры происходит сдвиг линии фазовой диаграммы вверх. Таким образом, очевидно, что на процесс сверхкритической сушки оказывают влияние такие параметры процесса, такие как давление и температура, что подтверждается многими исследованиями [77, 78]. Чтобы упростить подбор параметров процесса необходимо иметь экспериментальные данные о фазовом

равновесии в используемой двухкомпонентной системе «растворитель – сверхкритический диоксид углерода» [79, 80]. Эти данные позволят выбрать минимально необходимое давление процесса при заданной температуре для того чтобы обеспечить гомогенность системы. Как отмечено выше, повышение температуры процесса повышает и давление, необходимое для создания гомогенной смеси. При этом повышение температуры увеличивает скорость диффузии растворителя из высушиваемых гелей [81], то есть наблюдается сокращение времени самого длительного этапа сверхкритической сушки – диффузионного замещения.

1.2 Способы внедрения активных веществ в аэрогель

Можно выделить следующие основные способы внедрения активного вещества (АВ) в аэрогель: внедрение до сверхкритической сушки и внедрение в уже готовый аэрогель, после процесса сверхкритической сушки (рисунок 1.9) [6].



Рисунок 1.9 – Способы получения аэрогеля с внедренным АВ: а) – внедрение АВ на стадии приготовления золя; б) – внедрение АВ на стадии замены растворителя; в) – внедрение АВ в аэрогель путем адсорбции

Если говорить о первом способе, то он подходит только для тех активных веществ, которые не растворяются в среде сверхкритического флюида [4].

Влажные гели с уже внедренным активным веществом подвергаются процессу сверхкритической сушки, и таким образом получается готовая композиция «аэрогель-активное вещество». Если же активное вещество хорошо растворимо в используемом сверхкритическом растворителе (как правило, это диоксид углерода), то тогда его внедрение осуществляется посредством процесса адсорбции в реакторе высокого давления [82–85].

Внедрение активного вещества на стадии приготовления золя

Активное вещество в данном случае добавляется непосредственно в золь перед тем, как будет добавлен катализатор или сшивающий агент, и начнется процесс гелеобразования [4]. К активному веществу в данном случае, предъявляются следующие требования:

- активное вещество не должно растворяться на стадии замены растворителя;
- активное вещество должно быть термически устойчиво и выдерживать температуру, при которой будет проходить процесс сверхкритической сушки;
- активное вещество не должно растворяться в сверхкритическом флюиде, поскольку это может привести к его вымыванию из структуры геля.

После добавления активного вещества в золь и гелеобразования полученного золя, проводится замена растворителя на соответствующий спирт, после чего осуществляется процесс сверхкритической сушки. Еще раз стоит отметить, что в случае получения органических аэрогелей, стадия замены растворителя проводится в несколько шагов, и на каждом новом шаге увеличивается концентрация растворителя, на которого происходит замена [86]. Это необходимо для того, чтобы сохранить изначальную структуру геля, избежав усадки и растрескивания, что негативно скажется на качестве конечного высушенного продукта.

Внедрение активного вещества на стадии замены растворителя

При использовании данного способа внедрения, важно правильно подобрать растворитель, а именно: активное вещество должно растворяться в выбранном растворителе, а аэрогель, наоборот, не должен раствориться в ходе процесса. Суть данного подхода заключается в том, что раствор с активным веществом

контактирует с еще не высушенным гелем, и активное вещество диффундирует из раствора в поры этого геля [87, 88]. Скорость данного процесса напрямую зависит от скорости движения молекул активного вещества, которая в свою очередь зависит от размера молекул и размера пор влажного геля, а также от концентрации раствора. Диффузия в данном случае будет длиться до тех пор, пока концентрации активного вещества в порах и в растворе не уравниваются. Затем, влажный гель подвергается сверхкритической сушке, в ходе которой активное вещество осаждается в порах влажного геля. По мере того, как диоксид растворится в ходе процесса сверхкритической сушки, активное вещество начинает выпадать в осадок в порах высушиваемого геля. Процесс осаждения будет продолжаться до тех пор, пока весь растворитель не будет вымыт из пор. После чего давление системы сбрасывается и на выходе получается композиция «аэрогель-активное вещество» [89, 90]. Для того, чтобы контролировать процесс внедрения активного вещества, необходимо заранее выявить закономерности поведения тройной системы «растворитель (спирт) – активное вещество (в растворе) – сверхкритический диоксид углерода» [91–93]. Пример такой тройной системы изображен на рисунке 1.10.

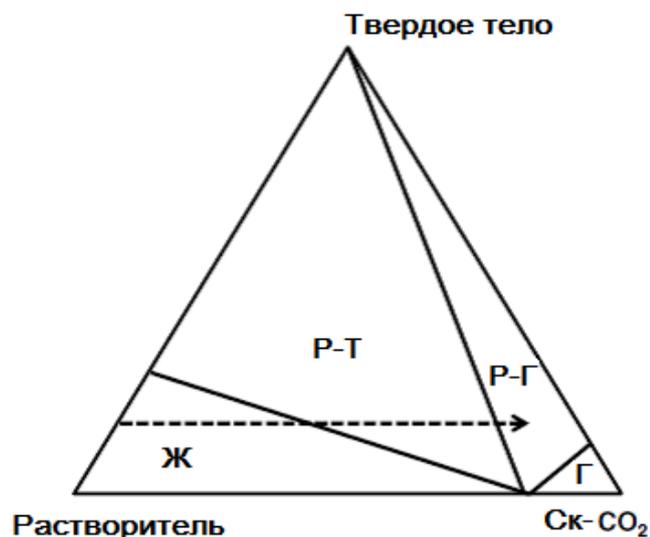


Рисунок 1.10 – Пример фазовой диаграммы для системы «сверхкритический диоксид углерода – растворитель – твердое тело» (при значениях выше критической точки смеси)

В рамках данной работы наибольший интерес представляет процесс внедрения активных веществ с использованием сверхкритической адсорбции, который будет рассмотрен далее.

Внедрение активного вещества посредством сверхкритической адсорбции

Данный способ может быть использован только для тех активных веществ, которые растворяются в среде используемого сверхкритического флюида. Растворенное активное вещество диффундирует в поры аэрогеля и адсорбируется на их поверхности [94–96]. На итоговую величину загрузки активного вещества влияют, прежде всего, растворимость этого вещества в среде сверхкритического флюида и параметры ведения процесса (температура, давление и время). На величину массовой загрузки может оказывать влияние наличие или отсутствие взаимодействия между поверхностью аэрогеля и соответствующего активного вещества [84].

Использование технологий сверхкритических флюидов для внедрения активных веществ имеет массу преимуществ [97]. Одним из самых распространённых сверхкритических растворителей является диоксид углерода, поскольку он не горюч, взрывобезопасен, нетоксичен, а также пригоден для повторного использования, что, несомненно, очень важно если переходить к промышленному производству. Внедрение активных веществ в аэрогельную матрицу путем сверхкритической адсорбции является одним из наиболее перспективных методов, позволяющих улучшать такие показатели фармацевтических субстанций как биодоступность или время высвобождения активного вещества [90]. Материалы, получаемые посредством сверхкритической адсорбции, могут быть использованы в фармацевтике, биомедицине, косметической и пищевой отраслях, поскольку конечный продукт не содержит опасных растворителей. Помимо этого, использование сверхкритических флюидов для внедрения активных фармацевтических ингредиентов, позволяет получать композиции с контролируемой доставкой лекарственных средств [98,99]. Это позволяет создать лекарственный препарат с пониженным содержанием

активного вещества (по сравнению с уже существующими лекарственными препаратами), при этом терапевтический эффект после применения такого средства повышается, а также увеличивается безопасность для пациента [84].

Исследование состояния активных фармацевтических веществ в порах аэрогеля методом рентгенофазового анализа

Большинство активных фармацевтических ингредиентов находятся в кристаллическом состоянии, в то время как сверхкритическая адсорбция веществ в поры аэрогеля может являться способом, позволяющим адсорбировать вещество преимущественно в аморфном состоянии [100]. Это важно с точки зрения улучшения фармакокинетических свойств готовой фармацевтической композиции, так как при растворении вещества из аморфного состояния не затрачивается энергия и время для разрушения кристаллической решетки [101]. Соединения в аморфном состоянии более химически активны, так как имеют большие значения энергии Гиббса в силу большей подвижности молекул. По литературным данным [16] при разрушении аэрогеля в организме, адсорбированные в порах активные вещества высвобождаются со скоростью, до десяти раз большей, чем при обычном растворении из таблетки.

Для определения присутствия в смеси тех или иных соединений (фаз) необходимо проведение качественного рентгенофазового анализа, заключающегося в анализе дифракционной картины, даваемой исследуемым образцом. При регистрации дифрактограммы смеси из нескольких соединений результат представляет собой наложение дифрактограмм отдельных соединений, причем положение рефлексов, относящихся к отдельным фазам, не меняется, а относительная интенсивность зависит от содержания фаз в смеси. Сравнивая положения и интенсивности рефлексов на экспериментальной дифрактограмме с дифрактограммами индивидуальных соединений, можно определить наличие или отсутствие того или иного соединения в смеси.

В литературе приведены исследования, показывающие, что активные фармацевтические ингредиенты, адсорбированные в поры аэрогеля, не дают характерных пиков кристаллических фаз. В работе [16] приводятся сравнительные

рентгенограммы для кристаллического кетопрофена, его смеси с аэрогелем на основе крахмала и кетопрофена, адсорбированного в поры аэрогеля на основе крахмала (рисунок 1.11). На данных рентгенограммах видно, что пики, характерные для кристаллического образца кетопрофена, отсутствуют в образце кетопрофена, адсорбированного в аэрогель на основе крахмала. Таким образом, можно заключить, что кетопрофен в матрице аэрогеля находится в аморфном состоянии.

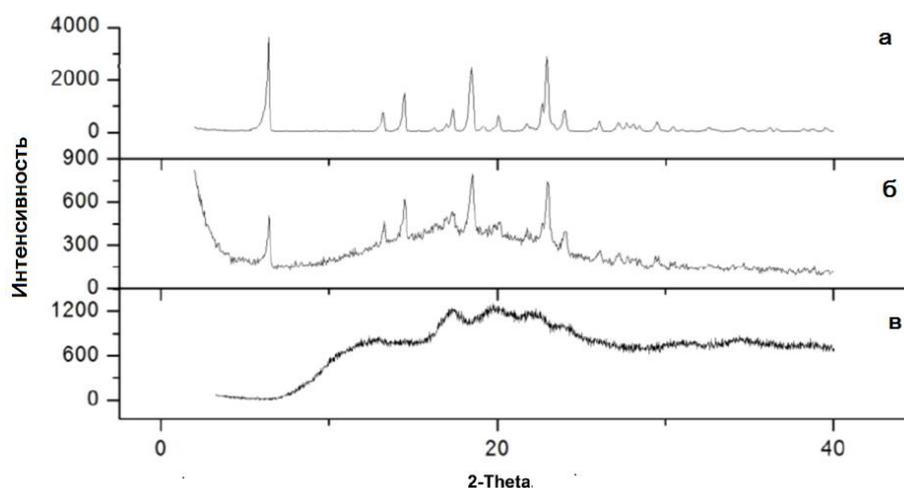


Рисунок 1.11 – Рентгенограммы композиций: а) кристаллический кетопрофен, б) смесь кристаллического кетопрофена и микрочастиц крахмального аэрогеля, в) кетопрофен, внедренный в поры аэрогеля на основе крахмала

Такие же результаты (а именно аморфизацию кетопрофена) показало исследование другой группы ученых [102]. Но в данном случае кетопрофен адсорбировался в поры неорганического аэрогеля на основе диоксида кремния. В данной работе также приведено сравнение рефлексов дифракционных картин другого лекарственного препарата – гризеофульвина (антибиотик) в чистом виде и адсорбированным в кремниевый аэрогель. Сравнение показало, что при внедрении гризеофульвина в аэрогель также происходит аморфизация внедряемого вещества.

Загрузка нифедипина (гипотензивный препарат) в полисахаридный аэрогель на основе пектина аналогично повлияла на аморфизацию активного вещества [103]. Нифедипин в кристаллической форме плохо растворим в воде и имеет низкую биодоступность. В аморфном состоянии данное вещество показывает высокую

скорость высвобождения и высокую биодоступность. Это связано с тем, что при растворении вещества из аморфного состояния не затрачивается энергия и время для разрушения кристаллической решетки. Это очень важно с точки зрения улучшения фармакокинетических свойств готовой фармацевтической композиции.

Для нерастворимых в воде препаратов, например, жирорастворимых витаминов, аморфизация вследствие сверхкритической адсорбции в поры аэрогеля является очень важным фактором, влияющим на кинетику высвобождения активного вещества из матрицы.

В работе [104] было показано, что жирорастворимый витамин D3 (холекальциферол), адсорбированный в альгинатную матрицу, находится в порах аэрогеля в аморфном состоянии (рисунок 1.12).

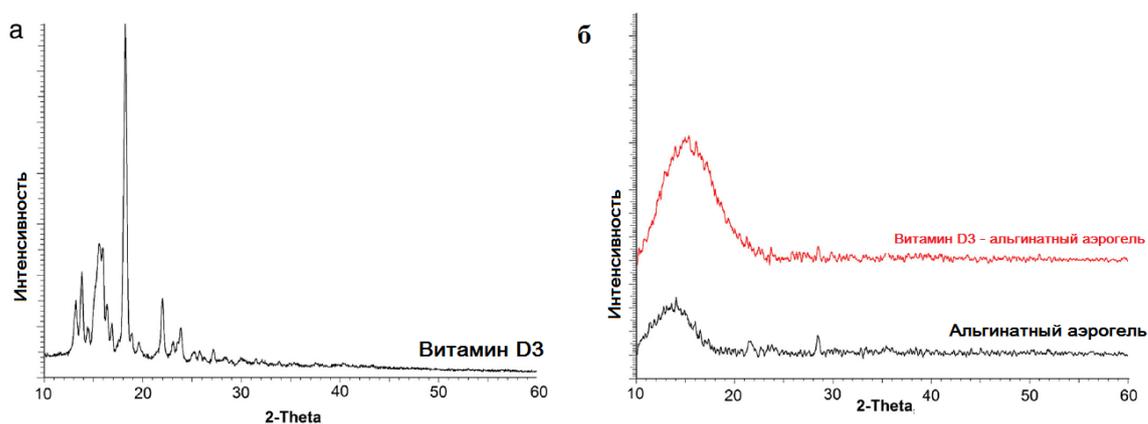


Рисунок 1.12 – Рентгенограммы чистого витамина D3 (а); и витамина D3, внедренного в матрицу альгинатного аэрогеля (б)

На дифрактограмме, полученной для композиции «альгинатный аэрогель – витамин D3», рисунок 1.12(б), отсутствуют характерные пики для кристаллического холекальциферола. Благодаря тому, что витамин D3 находится в аморфном состоянии в порах аэрогеля, становится возможным его растворение в водной среде. Кроме того, в данной работе было показано, что для адсорбированного в аэрогель активного вещества не только улучшается растворимость, но и увеличивается биодоступность.

Процессы сверхкритической адсорбции активных веществ в поры аэрогеля требуют дальнейшего изучения, поскольку на сегодняшний день не выявлены все механизмы и зависимости, которые оказывают влияние на количество и качество адсорбированных активных веществ.

1.3 Возможности использования композиций на основе аэрогелей в форме частиц в фармацевтике и медицине

Для аэрогелей как систем доставки лекарственных средств в первую очередь важны такие свойства как: нейтральность (аэрогель не должен оказывать влияния на человеческий организм и искажать действие активного вещества) и адсорбционная емкость (удельная масса активного вещества в аэрогеле должна быть максимальной) [105, 106]. Сочетание структурных свойств органических аэрогелей наряду с их физиологической совместимостью приводит к тому, что данные материалы обладают высоким потенциалом к использованию в фармацевтической отрасли [107, 108]. Возможность использования органических аэрогелей на основе полисахаридов в качестве систем доставки лекарственных средств впервые была предложена в 1995 году [109] и с тех пор многократно возрос интерес в области исследования данных материалов и их применения в фармацевтической отрасли [110–112].

Важно отметить, что в зависимости от используемой методики, органические аэрогели могут быть получены в различных формах: микрочастицы, сферы, монолиты, гранулы, порошки [113, 114]. Если говорить о потенциальном фармацевтическом применении, то наиболее привлекательной является использование аэрогелей в форме микрочастиц или сфер. Предпочтение именно такой форме отдано в силу некоторых факторов, наиболее важный из которых – уменьшение воспалительного ответа организма в силу отсутствия острых краев, которые могли бы вызвать воспалительную реакцию при приеме внутрь [115]. С технологической точки зрения, микрочастицы и сферы позволяют сделать процесс создания и производства твердых лекарственных форм более гибким [116]. Они способны свободно течь и компактироваться без каких-либо затруднений, что

определяет однородность и воспроизводимость средней массы таблеток и капсул. Такие лекарственные формы свободно распределяются в желудочно-кишечном тракте в виде отдельных частиц, что максимизирует абсорбцию и снижает пик изменения концентрации лекарственного вещества в плазме крови.

В работе [16] описан способ получения аэрогелей в форме микросфер на основе крахмала, альгината и пектина и исследование их в качестве носителей слаборастворимых в воде активных веществ для перорального применения. Аэрогели получали масляно-эмульсионным методом, который традиционно используется для получения полисахаридных аэрогелей и описан в различных работах [24, 117, 118]. Этот метод заключается в приготовлении водно-масляной эмульсии с последующим гелированием дисперсной фазы. Для альгината и пектина гелирование заключается в химической сшивке [119, 120]. Крахмал гелируется под воздействием температуры [23, 121]. После пошаговой замены растворителя, влажные гели были высушены с использованием процесса сверхкритической сушки [122]. В качестве активных веществ для внедрения в аэрогелевые матрицы были выбраны кетопрофен и бензойная кислота. Оба активных вещества внедрялись посредством процесса сверхкритической адсорбции в специальной установке высокого давления. Полученные композиции «аэрогель-активное вещество» были экспериментально исследованы с целью определения времени высвобождения веществ из аэрогелевых матриц. Полученные результаты показали, что скорость высвобождения сильно зависит от pH среды, а также от природы матрицы и активного вещества. К примеру, размер молекулы бензойной кислоты значительно меньше размера молекулы кетопрофена. Поэтому бензойная кислота легче высвобождается из полимерной структуры аэрогеля. Если говорить о кетопрофене, то композиция «альгинатный аэрогель – кетопрофен» показала ускоренное высвобождение в модели желудочного сока (pH = 1.2) по сравнению с другими композициями. Высвобождение кетопрофена из аэрогеля на основе крахмала было наименьшим. Авторы предполагают, что это может быть связано с тем, что и пектин и альгинат гидрофильны, а значит, они быстрее распадаются при контакте с водной средой. Крахмальные аэрогели сами по себе имеют невысокую

удельную площадь поверхности по сравнению с аэрогелями на основе пектина и альгината [100], что несомненно, может влиять на ход процесса высвобождения.

Проводятся исследования в области получения белковых аэрогелей [123]. В работе [99] были получены аэрогели на основе фиброинов шелка. Фиброин – это фибриллярный белок, который составляет основу нитей кокона тутового шелкопряда. Фактически фиброин состоит на 80% из глицина, аланина и серина, т.е. из трех аминокислот. Полученные в ходе данного исследования аэрогели показали развитую внутреннюю структуру с открытыми порами. В работе [124] описано исследование по загрузке кетопрофена в аэрогельную матрицу на основе молочного белка. Полученные в ходе данного исследования белковые аэрогели показали высокую механическую прочность, а также хорошую адсорбционную способность. Результаты по высвобождению активного вещества из аэрогельной матрицы продемонстрировали стабильное высвобождение 60% кетопрофена при $\text{pH} = 6.8$. Все больший интерес вызывают аэрогели на основе целлюлозы. Такие аэрогели весьма схожи по своим свойствам с другими органическими аэрогелями [125]. Возможно использование не только растительной целлюлозы, но и бактериальной. Бактериальная целлюлоза является полимером глюкозы и обладает уникальными свойствами, которые отсутствуют в целлюлозе растительного происхождения [126]. Также бактериальная целлюлоза имеет высокую чистоту и прочность волокон, которые уже сформированы и имеют трехмерную структуру [127]. Известны исследования по внедрению активных веществ в аэрогели на основе бактериальной целлюлозы, в работе [125] в такой аэрогель внедряли декспантенол и аскорбиновую кислоту. Экспериментальные исследования также показали, что скорость высвобождения зависит от толщины аэрогельной матрицы, таким образом, подобрав необходимые параметры, можно получать композиции с заданными свойствами.

Можно заключить, что необходимы дальнейшие исследования в области использования органических аэрогелей для решения задач фармацевтической отрасли. Но уже можно говорить о дальнейших перспективах использования аэрогелей для создания систем доставки лекарств с заданными характеристиками

и заданным профилем высвобождения активного вещества. В зависимости от используемого аэрогеля, возможно создание препаратов как с ускоренным, так и с замедленным высвобождением [6, 128]. Разнообразие исходных веществ для создания аэрогелей в совокупности с безопасностью и не токсичностью делает аэрогели весьма привлекательными материалами для современной фармацевтики [129–131]. Все эти результаты являются отправной точкой для создания новых систем доставки лекарств с заданными и контролируемыми свойствами. Для отдельно взятого вещества можно подобрать наилучшую матрицу-носитель в виде аэрогеля с необходимыми характеристиками и получить современный, максимально эффективный и совершенно безопасный лекарственный препарат, отвечающий всем требованиям современной фармацевтики.

Регенеративная, клеточная и тканевая инженерия – одни из наиболее высокотехнологичных и бурно развивающихся отраслей в медицинской индустрии [132–134]. Применение аэрогелей в качестве матриц для роста клеток для регенеративной медицины является новым и мало изученным направлением, тем не менее, уже сейчас есть все основания полагать, что аэрогели могут занять свою нишу в области изделий медицинского назначения, поскольку уже были проведены и описаны в литературе исследования по данной теме [135–137]. Гибридные аэрогели на основе альгината и крахмала были использованы в качестве подложки для культивирования клеток кости [138]. Результаты исследований *In vivo* показали, что полученные аэрогели не обладают токсическими свойствами, а также способствуют пролиферации (росту) клеток на поверхности аэрогелевой матрицы. В работе [139] аэрогели были использованы в качестве матриц для роста нейронов – клеток нервной системы. Для создания матрикса использовались аэрогели на основе кремния с модифицированной поверхностью, покрытые полилизин. Полилизин представляет собой небольшой природный сополимер незаменимой аминокислоты L-лизина и является безопасным для человека.

Не смотря на достаточное количество работ, в которых описаны возможные области применения аэрогелей в фармацевтике и медицине, данное направление является малоизученным, поскольку имеется недостаточное количество

теоретических и экспериментальных данных, на основании которых были бы выявлены факторы, влияющие на величину массовой загрузки активных веществ в аэрогель и их состояние. Кроме того, имеется недостаточное количество данных по исследованию композиций на основе аэрогелей методами *In vitro*, что обуславливает необходимость проведения подобных исследований.

1.4 Лабораторные, промышленные и полупромышленные установки для производства аэрогелей

На настоящий момент в мире отсутствует производство органических аэрогелей в форме частиц. Существующие производственные линии направлены на создание только неорганических аэрогелей в форме монолитов, матов и частиц различной формы. Причем получаемая продукция в первую очередь используется для теплоизоляции [140]. Из наиболее известных в этой области являются такие корпорации как Cabot Corporation [141] и Aspen Aerogels [142] (США) и Nano Hi-Tech (Китай) [140] и EM-Power (Корея) [140]. Так как на сегодняшний день реализованы производства только неорганических аэрогелей то, значительно сужаются возможные перспективные области применения аэрогелей. Производство органических и гибридных аэрогелей возможно только на заказ, главным образом, для академических целей.

Первый шаг к созданию промышленного производства – это разработка лабораторного оборудования и пилотных установок. В современной научно-технической литературе представлено только несколько примеров подобного оборудования. В университете города Кос (Турция) процесс сверхкритической сушки проводится на лабораторной установке предназначенной для проведения процесса сверхкритической экстракции. В данную установку были внесены соответствующие изменения, а именно добавлена емкость для сбора растворителя с охлаждением до -78°C . В данной емкости поток смеси разделяется на поток газа, обогащенный CO_2 , и на поток жидкости, обогащенный этиловым спиртом. Общий вид установки данной установки и ее принципиальная схема приведены на рисунках 1.13-1.14.



Рисунок 1.13 – Установка для проведения сверхкритической сушки (Speed SFE Basic), университет города Кос, Турция

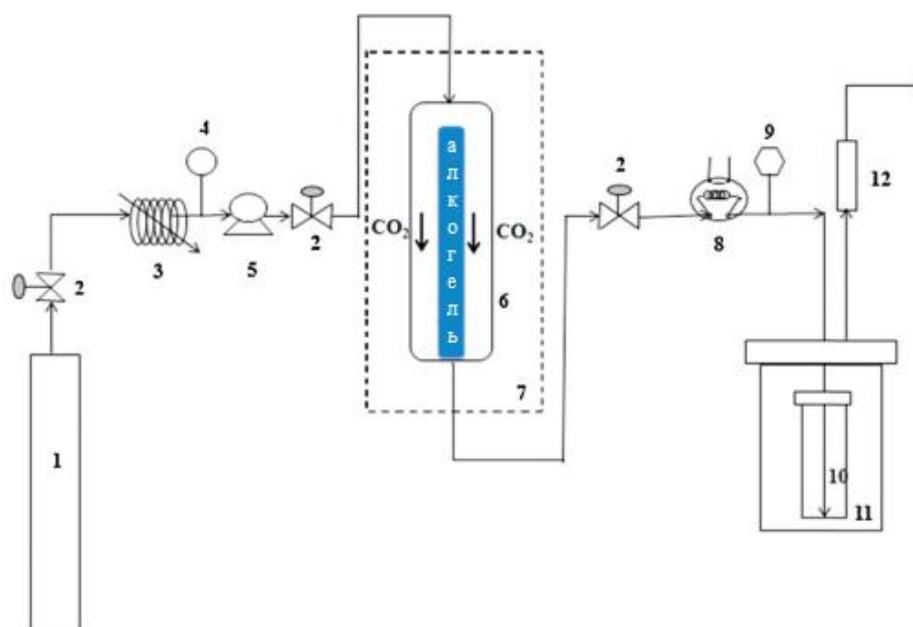


Рисунок 1.14 – Принципиальная схема установки Speed SFE Basic:

- 1 – баллон CO₂; 2 – вентиль; 3 – конденсор; 4 – датчик давления; 5 – насос; 6 – экстрактор на 100 мл; 7 – воздушный термостат; 8 – прецизионный игольчатый вентиль с подогревом; 9 – термопара; 10 – емкость для сбора растворителя; 11 – охлаждающее устройство; 12 – ротаметр

В установке имеется блок управления для регулирования температуры в экстракторе и расхода диоксида углерода. Результаты экспериментальных

исследований, описанные в работе [143], показали, в ходе процесса сверхкритической сушки, проводимого с использованием данной установки, извлекается до 99.88 % спирта.

В работе [144] для получения материалов на основе оксида титана используется установка, представленная на рисунке 1.15.

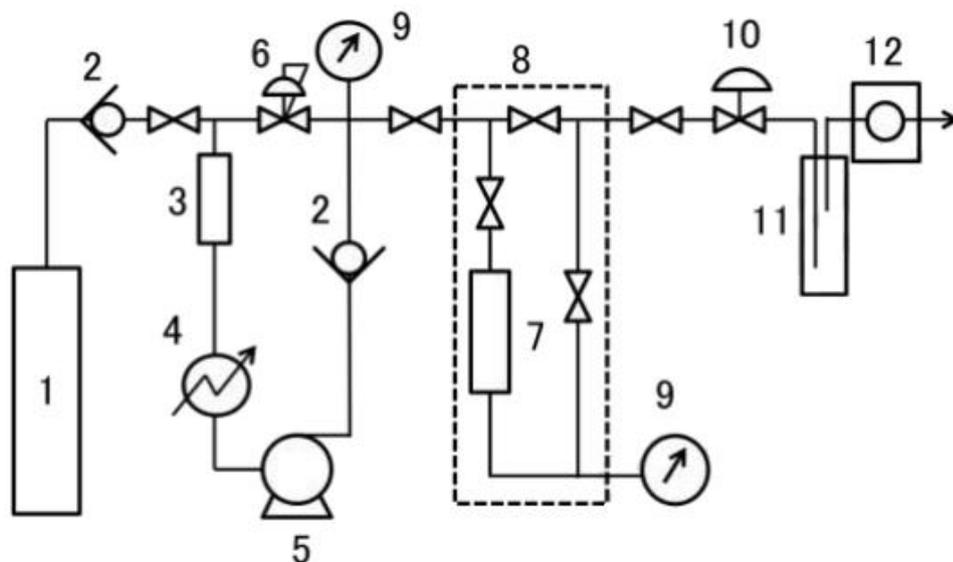


Рисунок 1.15 – Принципиальная схема установки для получения материалов на основе оксида титана: 1 – баллон CO₂; 2 – обратный клапан; 3 – осушитель; 4 – конденсор; 5 – насос; 6 – регулятор обратного давления; 7 – аппарат; 8 – воздушный термостат; 9 – манометр; 10 – клапан сброса давления; 11 – ловушка для растворителя; 12 – ротаметр

Отличительная особенность данной установки – наличие осушителя исходного диоксида углерода (3), и системы контроля давления с регулятором (6). Такая установка позволяет использовать более дешевый диоксид углерода низкого качества.

На рисунке 1.16 приведена схема установки, которая в работе [145] использовалась для получения аэрогелей и исследования кинетики процесса сверхкритической сушки.

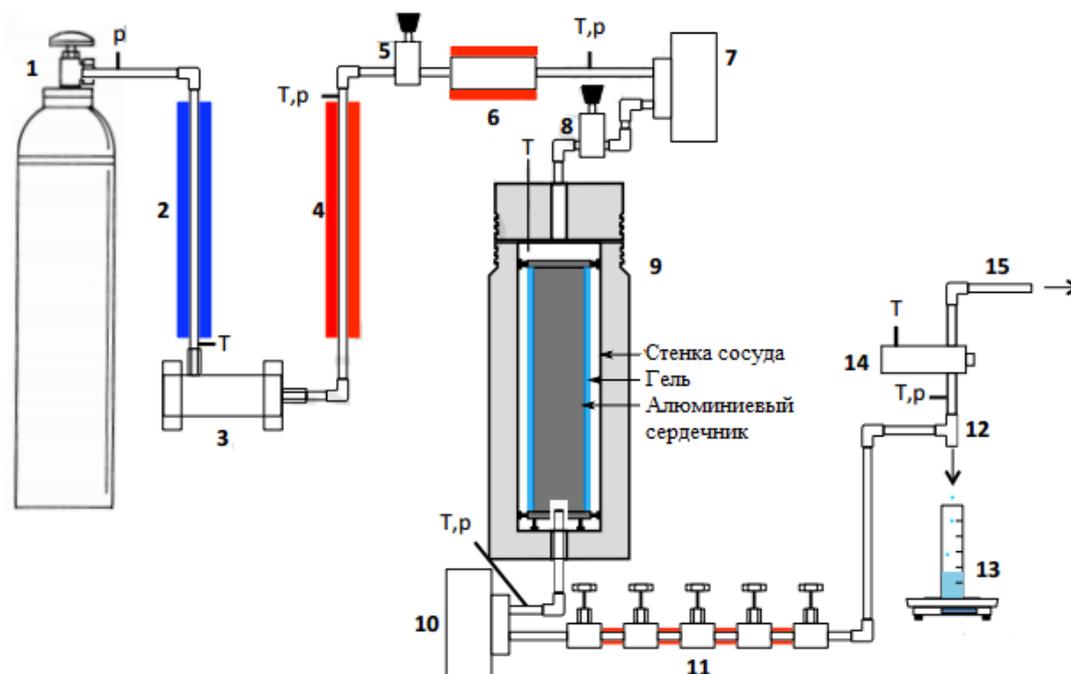


Рисунок 1.16 – Принципиальная схема установки для получения аэрогелей: 1 – баллон CO_2 ; 2 – конденсор; 3 – поршневой насос с пневмоприводом; 4 – блок обогрева; 5 – первичный регулятор давления; 6 – нагревательный элемент; 7, 10 – кориолисовый расходомер; 8 – вторичный регулятор давления; 9 – реактор; 11 – блок вентилях с подогревом; 12 – тройник; 13 – сборник жидкого этанола; 14 – ИК датчик; 15 – выход газа

Данная экспериментальная установка снабжена двумя кориолисовыми расходомерами, которые позволяют точно отслеживать расход диоксида углерода, и блоком вентилях на выходе из аппарата с помощью которых легко может быть осуществлено регулирование расхода. Кроме того, в установке предусмотрен инфракрасный датчик для определения количества этилового спирта в газовой фазе. Указанные особенности в целом позволяют точно отслеживать изменение состава выходящей из аппарата среды и, таким образом, экспериментально определять кинетику процесса сверхкритической сушки.

В работе [117] представлена экспериментальная установка для получения микрочастиц аэрогеля на основе альгината натрия. Ее схема приведена на рисунке 1.17.

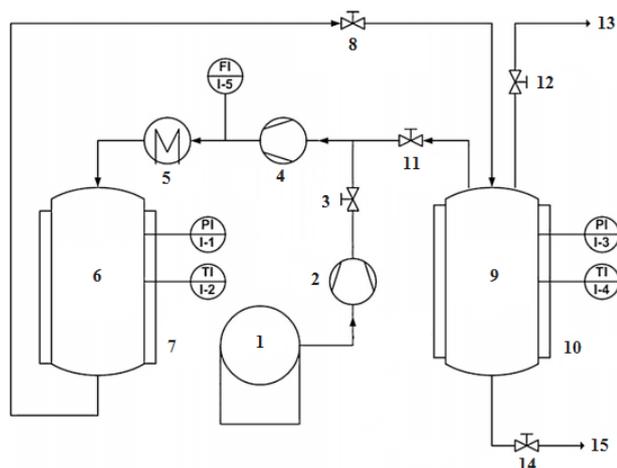


Рисунок 1.17 – Схема установки для получения аэрогелей:

1 – танк CO₂; 2, 4 – компрессор; 3, 11, 12, 14 – вентили; 5 – блок нагрева; 6 – аппарат объемом 4 л; 7, 10 – нагревательные рубашки; 8 – прецизионный игольчатый вентиль; 9 – сепаратор объемом 2 л; 13 – выход газа; 15 – выход жидкости

Представленная установка включает в себя аппарат большего объема чем в работах, рассмотренных ранее. Данная установка создавалась, в первую очередь, для высушивания геля альгината натрия в форме частиц. Важная особенность установки – возможность вторичного использования диоксида углерода, что может значительно сократить его расход. Однако, в установке не предусмотрена полноценная система рекуперации диоксида углерода, для удаления из него паров растворителя (этилового спирта). Поэтому повторное использование диоксида углерода возможно только на начальной стадии процесса сверхкритической сушки.

Существует немного примеров использования оборудования полупромышленного и промышленного масштабов для сверхкритической сушки. В мире существует только несколько компаний, которые занимаются производством такого оборудования. Компания AMAR производит сверхкритическое оборудование объемом до 200 л [146]. Компания NATEX [147] занимается разработкой и производством оборудования для проведения сверхкритической сушки полупромышленного и промышленного масштаба.

Установки полупромышленного масштаба включают в себя аппараты объемом от 200 до 800 л. В большинстве случаев такие установки представляют собой несколько аппаратов, подключенных параллельно, рисунок 1.18.



Рисунок 1.18 – Полупромышленное оборудование компании NATEX

Установки промышленного уровня, создаваемые данным предприятием, включают в себя аппараты объемом свыше 5000 л, рисунок 1.19.



Рисунок 1.19 – Промышленное оборудование компании NATEX

Необходимо отметить, что представленные выше установки используются для получения исключительно неорганических аэрогелей.

Таким образом, ввиду отсутствия на рынке промышленного оборудования для производства органических аэрогелей в форме частиц, актуальной и востребованной является задача создания такого производства. Для ее решения необходимо привлечение методов математического моделирования и масштабирования. Причем сверхкритическая сушка является сложным многостадийным и периодическим процессом, который включает в себя множество физических явлений. Если использовать для масштабирования такой сложной химико-технологической системы, к примеру, теорию физического подобия, то это

не даст желаемых результатов [1]. В данном случае, при применении теории подобия, могут быть использованы более сложные критерии, но они позволят дать только предварительную оценку масштабного перехода. Может потребоваться проведение масштабирования в несколько этапов, с созданием промежуточного пилотного аппарата и повторным исследованием структуры потоков, кинетики процесса, проверке адекватности предложенных уравнений.

Для масштабирования процесса сверхкритической сушки положительные результаты может дать совместное использование классического подхода к масштабированию и современных методов математического моделирования. Подобные примеры, для сверхкритических технологий в целом, представлены в научно-технической литературе: масштабирование процесса сверхкритической экстракции [148, 149], масштабирование процессов, связанных с использованием сверхкритической воды [150], масштабирование процесса сверхкритической сушки при получении неорганических аэрогелей в форме монолитов [151]. Для сверхкритических технологий в настоящее время не существует отработанного подхода к масштабированию, поэтому в каждом конкретном случае необходимо предварительное теоретическое изучение процесса и разработка адекватной математической модели. Также при осуществлении масштабного перехода, одним из ключевых факторов является критерий эффективности, который может включать разнообразные экономические показатели функционирования химико-технологического предприятия [2]: себестоимость, производительность, приведенные затраты, прибыль, фондоотдача, рентабельность.

Кроме того, при создании пилотных и промышленных установок для сверхкритической сушки могут быть применены приемы и подходы, используемые при реализации широко известного и изученного процесса конвективной сушки. Для данного процесса разработано множество разнообразного оборудования: туннельные, ленточные, валковые сушилки [152], аппараты с псевдооживленным или фонтанирующим слоем частиц [41], распылительная сушка и многие другие типы аппаратов. Однако, использование подобных подходов для оборудования под высоким давлением сопряжено со значительными техническими и

технологическими трудностями. Для этого необходима разработка специальных выпускных устройств для подачи частиц геля в аппарат, сложной и высокоточной системы автоматизации, для поддержания необходимых расходов диоксида углерода, температуры и давления, а также, в некоторых случаях, создание роботизированного технологического комплекса.

1.5 Моделирование процессов сверхкритической сушки и сверхкритической адсорбции

Моделирование является одним из главных методов, позволяющих сократить время, требуемое для освоения процессов химико-технологических производств, а также для сокращения времени этих процессов [3]. Применение различных методов математического моделирования позволяет упростить поиск оптимальных параметров процесса, увеличить его эффективность, значительно снизить затраты на осуществление масштабного перехода при создании промышленного производства.

Моделирование сверхкритической сушки

Моделирование процесса сверхкритической сушки необходимо, в первую очередь, для минимизации времени данного процесса. При этом важным является сохранение структуры высушиваемого геля и соответствующее снижение усадки в ходе процесса сушки.

В работе [153] была предложена модель массопереноса спирта и сверхкритического растворителя в ходе процесса сушки гелей на основе диоксида кремния. Перед началом процесса сушки гели находились в этиловом спирте. Модель основывается на предположении, что высушиваемый гель имеет параллельно расположенные поры. Причем для каждой поры один из её концов является открытым для потока сверхкритического диоксида углерода, который в данном случае являлся сверхкритическим растворителем. Радиус каждой поры считался постоянным в ходе процесса сушки. Авторы предположили, что диффузия диоксида углерода и его растворение в этаноле приводит к увеличению объема жидкости. В данном исследовании впервые было применено понятие

изменения молярного объема смеси при изменении концентрации в ходе процесса сверхкритической сушки. Изменение концентрации диоксида углерода во времени определялось с использованием уравнения Фика. Эффективный коэффициент диффузии рассчитывался с учетом молекулярных и кнудсеновских коэффициентов диффузии. Молекулярный коэффициент диффузии, как и в других работах [151], принимается как функция от мольной доли этилового спирта. В данной работе было проведено исследование влияния толщины высушиваемого геля, температуры, давления и скорости подачи диоксида углерода на процесс сверхкритической сушки с использованием математического моделирования. Показано, что толщина геля и скорость подачи диоксида углерода оказывают наибольшее влияние на процесс – с понижением скорости подачи, увеличивается время сушки. Кроме того, по результатам моделирования было показано, что скорость сушки увеличивается по мере увеличения температуры. Увеличение давления незначительно ускорило процесс. Недостатком данного исследования является отсутствие экспериментальных исследований, которые подтвердили бы результаты, полученные в ходе моделирования.

Орлович с соавторами [154] исследовал процесс сушки кремний-алюминиевого аэрогеля в среде сверхкритического диоксида углерода в трубчатом экстракторе при температуре 40°C и давлении 80 атм. В порах высушиваемого геля находился бутиловый спирт (в качестве растворителя). Расчет изменения концентрации спирта в течение времени был проведен с учетом допущения, что процесс является нестационарным, а процесс диффузии растворителя через поры геля является одномерным и однонаправленным. В данной работе было использовано четыре различных подхода для расчета эффективного коэффициента диффузии. При использовании моделей сжимающегося ядра было выбрано одно значение коэффициента эффективной диффузии. Однако, эти модели оказались неудачными, поскольку они не согласовывались с экспериментальными данными. Модель параллельных пор и модель последовательных пор подразумевает использование эффективных коэффициентов диффузии, которые различаются в зависимости от размера пор с учетом их извилистости. Использование этих

моделей показало лучшую сходимость с экспериментальными данными. Кроме того, с использованием моделирования, в данной работе было оценено влияния температуры процесса сушки и размера высушиваемых гелей на скорость процесса сушки. Авторами был сделан вывод о том, что время процесса сверхкритической сушки сокращалось с уменьшением толщины гелей и повышением температуры.

Гарсия-Гонсалес с соавторами [88] проводил исследование процесса сверхкритической сушки гелей, полученных с использованием прекурсоров, имеющих разную плотность и природу. Все гели имели одинаковую цилиндрическую форму (1.2 см в диаметре и 3 см в длину). Процесс сушки проводился в трубчатом аппарате объемом 25 мл при температуре 45°C и давлении 110 атм. Количество экстрагированного этилового спирта принималось как функция от времени. Было принято, что вытеснение спирта из гелей контролируется диффузией. Аналитическое решение модели, основанной на втором законе Фика (в цилиндрических координатах), было использовано для расчета количества этилового спирта, которое уменьшается с течением времени. Коэффициент диффузии был получен, основываясь на данных, полученных из экспериментальных исследований. Предположение о том, что единственный механизм, который контролирует массоперенос в ходе экстракции растворителя из пор аэрогеля – это диффузия, которая описывается законом Фика, оказалось неверным для первого этапа сушки. Тем не менее, модель показала сходимость на следующих этапах сверхкритической сушки. Можно сделать вывод о том, что важно учитывать особенности процесса сверхкритической сушки, которые различаются в зависимости от соответствующего этапа процесса сушки.

Япрак Озбакир и Кэн Эркей в своей работе [11] проводили моделирование процесса сверхкритической сушки аэрогелей на основе кремния (в качестве растворителя использовался этиловый спирт). Авторами был предложен подход, заключающийся в решении уравнений в частных производных для расчета массопереноса в аэрогелях цилиндрической формы и в потоке сверхкритического диоксида углерода в трубчатом аппарате с использованием метода конечных разностей. Было сделано предположение, что массоперенос возникает вследствие

диффузии внутри высушиваемого геля, а также за счет конвекции от поверхности геля к потоку сверхкритического диоксида углерода. Концентрация этилового спирта в потоке, а также внутри самого геля рассчитывалась в зависимости от времени и положения. Были также проведены эксперименты, в которых сверхкритический диоксид углерода подавался непрерывно. В данном случае изменение концентрации этанола также рассчитывалось как функция от времени. Результаты моделирования показали хорошую сходимость с экспериментальными данными. Коэффициенты массопереноса, полученные в ходе исследований, оказались выше, чем аналогичные коэффициенты, приведенные в литературе. Кроме того, в данной работе было установлено, что увеличение объемного расхода диоксида углерода не оказывает значительного влияния на скорость экстракции растворителя из пор высушиваемых гелей. При этом наиболее значительное влияние оказывает величина коэффициента эффективной диффузии.

Кроме того, существует несколько работ в которых с применением методов математического моделирования была исследована эффективность процесса сверхкритической сушки [155], масштабирование данного процесса [151], и был разработан полунепрерывный процесс сверхкритической сушки [156]. В данных работах показаны значительные увеличения эффективности и производительности установок, но только на лабораторном и полупромышленном масштабах, с использованием аппаратов малого объема.

Моделирование сверхкритической адсорбции

Адсорбция – процесс концентрирования газообразного или растворенного вещества на поверхности раздела фаз. На эффективность протекания адсорбционных процессов оказывают влияние многие факторы: химическая природа и структура адсорбента и адсорбата, состав и концентрация функциональных групп на их поверхности, условия процесса, такие как температура, давление и плотность среды, взаимодействие в системе «адсорбат – адсорбент» [157]. Адсорбция является самопроизвольным процессом, который протекает с выделением энергии, то есть с увеличением температуры величина адсорбции должна снижаться [158]. Это, однако, относится только к физической

адсорбции, когда имеет место только однокомпонентная адсорбция, и в системе не имеют место более сложные явления. Например, такие как резкое изменение плотности сверхкритического флюида при изменении параметров процесса, которое значительно влияет на величину адсорбции.

Процесс адсорбции имеет место во многих процессах, протекающих в среде сверхкритических флюидов, к примеру, в таких процессах как сверхкритическая хроматография [159] или сверхкритическая экстракция [160], что обуславливает актуальность исследования данного процесса.

Для исследования процесса адсорбции часто используют изотермы, которые позволяют понять механизм его протекания [158]. Всего выделяют 6 типов кривых изотерм адсорбции. Если адсорбция происходит в суб- или сверхкритических условиях, то это значительно сказывается на виде кривых изотерм. В работе [161] рассмотрена однокомпонентная адсорбция газа при увеличении давления до достижения сверхкритического состояния. Показано, что в околоскритической области изотермы имеют резкий максимум, что вероятно связано с резким изменением плотности газа при переходе в сверхкритическое состояние. Если же рассматривать процесс сверхкритической адсорбции более подробно, то чаще всего, как показывают литературные данные [162, 163], по своему типу такие изотермы относятся к типу I, который характерен для мономолекулярной адсорбции. Это связано с тем, что растворимость используемых при адсорбции активных веществ ограничена [164] и соответствующая растворимости равновесная величина адсорбции значительно ниже максимальной емкости внутренней поверхности адсорбента.

В ходе протекания процесса сверхкритической адсорбции в соответствующем аппарате находятся молекулы адсорбируемого активного вещества и молекулы сверхкритического флюида (как правило, диоксида углерода). Таким образом адсорбцию активных веществ необходимо рассматривать как многокомпонентную. При этом важно понять, насколько велика величина адсорбции диоксида углерода. Если рассматривать данные о конкурентной адсорбции диоксида углерода в ходе процесса [165], то можно

увидеть, что, при температуре 40°C и давлении выше 180 атм, величина адсорбции диоксида углерода становится незначительной. Таким образом, в указанном диапазоне параметров конкурентной адсорбцией можно пренебречь.

На сегодняшний день, процесс сверхкритической адсорбции исследован в незначительной степени, а описанные в литературе исследования, как правило, сконцентрированы на исследованиях равновесия данного процесса. Как отмечалось выше, чаще всего изотермы сверхкритической адсорбции активных веществ относятся к I типу, то есть для их описания используется теория мономолекулярной адсорбции. В некоторых случаях, используется теория полимолекулярной адсорбции [166]. Другие теории, такие как, например, многокомпонентная адсорбция, теория капиллярной конденсации, потенциальная теория Поляни [167] практически не используются при расчете равновесия в ходе адсорбции активных веществ в среде сверхкритического флюида. Для расчета кинетики процесса сверхкритической адсорбции возможно использование некоторых уравнений, которые традиционно используются для описания адсорбции при нормальных условиях. Далее будут приведены примеры соответствующих моделей кинетики адсорбции. Скорость адсорбции – это зависимость количества адсорбированного вещества от времени проведения процесса адсорбции. Скорость адсорбции на непористых адсорбентах как правило весьма велика, поэтому ее измерение может вызвать значительные трудности. Причину наблюдающейся замедленной физической адсорбции следует искать в строении адсорбента. Адсорбенты часто являются пористыми, и проникновение молекул адсорбата в поры требует длительного времени.

Ряд наиболее часто используемых уравнений для описания кинетики процесса сверхкритической адсорбции можно обобщить следующим дифференциальным уравнением [168–170]:

$$\frac{dq_t}{dt} = K_{\Pi}(q_c - q_t)^n, \quad (1.1)$$

где q_c – предельная величина адсорбции, q_t – текущая величина адсорбции, K_{Π} – коэффициент модели, n – коэффициент, характеризующий порядок уравнения.

Чаще всего используются уравнения, в которых коэффициент n равен единице или двум. Такие уравнения включают в себя движущую силу процесса адсорбции – разность между текущей величиной адсорбции и ее равновесным значением. Использование таких уравнений при описании сверхкритической адсорбции дает допустимую ошибку только в случае описания первых 20-30 минут процесса. Для описания кинетики процесса сверхкритической адсорбции может быть использована диффузионная модель [171]. Она условно позволяет описать три этапа процесса: мгновенная адсорбция на внешнюю поверхность адсорбента, адсорбция в макропоры поры адсорбента, медленная адсорбция, когда макропоры заполнены и происходит переход молекул адсорбата из макропор в микропоры.

Если в ходе процесса сверхкритической адсорбции имеет место не только физическая, но и химическая адсорбция, то возможно использование модели, в которой учитывается явление хемосорбции [168, 172]. Уравнение модели имеет вид:

$$\frac{dq_t}{dt} = \frac{nK_{DC}t^{n-1}}{q_c^2} (q_c - q_t)^2, \quad (1.2)$$

где K_{DC} – коэффициент модели.

Существуют еще модели, которые могут быть использованы для описания кинетики процесса сверхкритической адсорбции в случае, когда имеет место химическая адсорбция, к примеру – уравнение Еловича [173–175]:

$$\frac{dq_t}{dt} = \alpha \exp(-\beta q_t), \quad (1.3)$$

где α – начальная скорость адсорбции, β – константа десорбции.

Сверхкритическая адсорбция протекает в сложной многокомпонентной системе. Поэтому для наиболее точно описания данного процесса и учета всех необходимых явлений недостаточно использования только одного уравнения. В каждом конкретном случае требуется, после последовательного изучения рассматриваемой системы, исследования изотерм адсорбции, определения максимальной адсорбции веществ при различных условиях выделить наиболее

значимые явления и выбрать наиболее подходящие уравнения для описания процесса сверхкритической адсорбции.

1.6 Постановка задачи исследования

Цель диссертационной работы – экспериментальные и теоретические исследования процессов получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия и композиций на их основе. Для осуществления заданной цели были поставлены следующие научно-технические задачи, стратегия решения которых представлена на рисунке 1.20:

1. Проведение экспериментальных исследований первого этапа процесса получения аэрогелей – получение частиц геля на основе альгината натрия лабораторным и полупромышленными способами:

- получение частиц геля масляно-эмульсионным и капельным методами с использованием лабораторного оборудования;
- получение частиц геля с применением гомогенизации и распыления с использованием полупромышленного оборудования;
- аналитические исследования и оценка факторов, влияющих на характеристики получаемых образцов;
- оценка возможности масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства частиц аэрогелей на основе альгината натрия.

2. Разработка способа совмещения второго и третьего этапов процесса получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия в одном аппарате:

- исследование процесса замены растворителя в частицах геля при нормальных условиях;
- теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропанол» при различном давлении;
- выбор параметров процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода
- проведение совмещенных процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки в одном аппарате.

3. Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки частиц аэрогеля на основе альгината натрия:

- развитие математической модели кинетики процесса сверхкритической сушки для описания сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия;
- исследование влияния расхода диоксида углерода и размера высушиваемых частиц на ход процесса сверхкритической сушки с применением математической модели.

4. Исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогелей на основе альгината натрия:

- проведение экспериментальных исследований по получению композиций «аэрогель – активное вещество» и анализ факторов, влияющих на величину массовой загрузки активных веществ в аэрогели;
- расчет доли заполнения адсорбционного слоя/числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – активное вещество»;
- получение экспериментальных изотерм адсорбции модельного активного вещества в частицы аэрогеля на основе альгината натрия;
- выбор наиболее подходящих уравнений для описания процесса сверхкритической адсорбции с использованием экспериментальных изотерм адсорбции и изотерм из литературных источников;

5. Исследование возможности применения полученных композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств:

- исследование композиций «аэрогель-активное вещество» методом рентгенофазового анализа для оценки состояния адсорбированных веществ (аморфное или кристаллическое); получение рентгенограмм соответствующих композиций;
- оценка стабильности аморфного состояния активных веществ в соответствующих композиция через 6 месяцев хранения;
- анализ факторов, влияющих на состояние адсорбированных активных веществ в различных композициях «аэрогель-активное вещество»;
- исследование кинетики высвобождения активных веществ из полученных композиций «аэрогель – активное вещество».

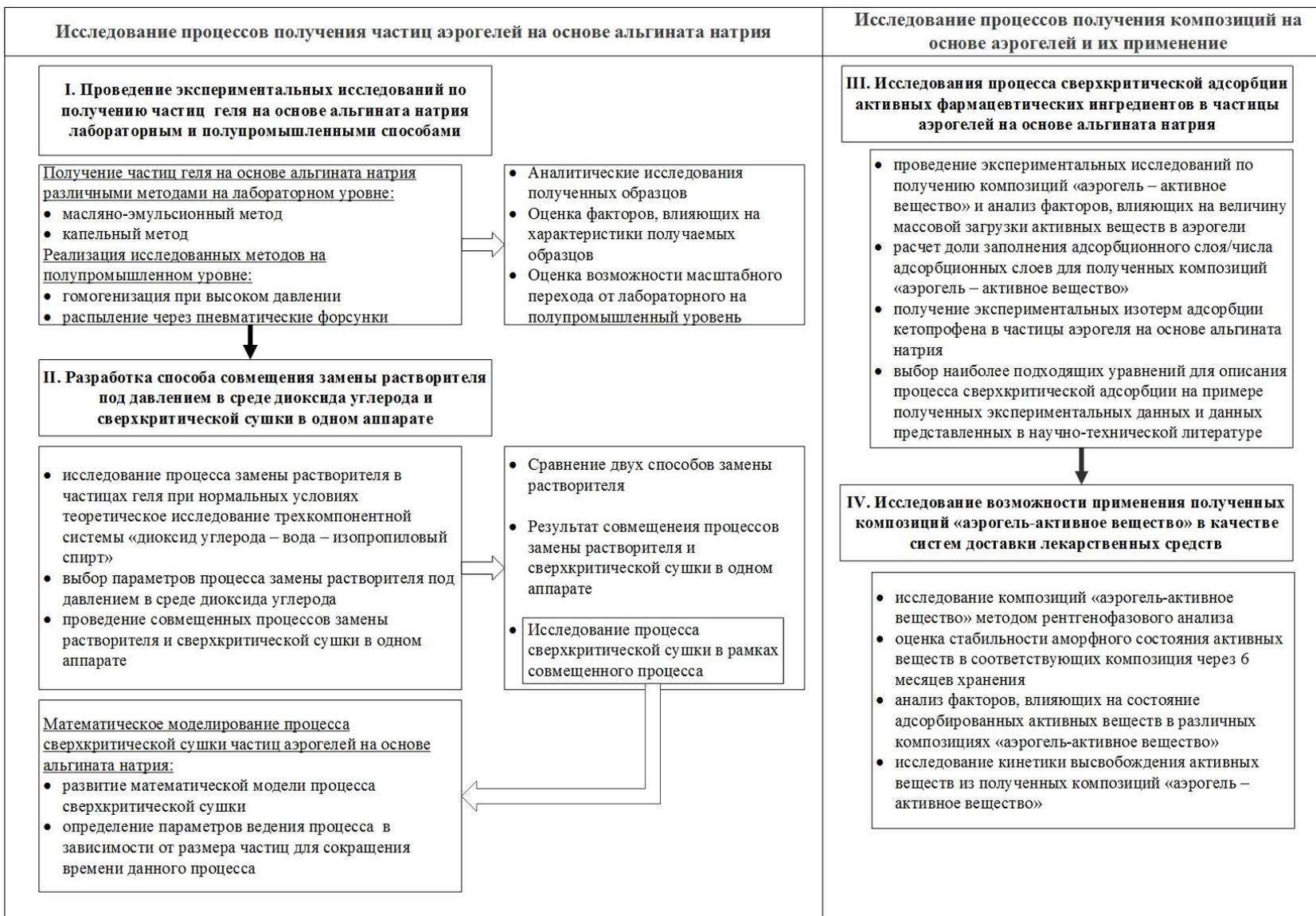


Рисунок 1.20 – Стратегия решения поставленных задач

Глава 2. Экспериментальное исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия на лабораторном и полупромышленном уровнях

Первым этапом процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия является формирование частиц геля. На данном этапе задается конечный размер частиц, их форма и структурные характеристики (пористость, удельная поверхность, средний размер пор). Для получения частиц геля необходимо использование различных методов диспергирования. Основная задача, решаемая в данной части работы – экспериментальное исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия с применением лабораторных (масляно-эмульсионный и капельный метод) и полупромышленных (гомогенизация при высоком давлении и распыление через пневматические форсунки) способов. По итогам данной части работы будет дана оценка возможности масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства аэрогелей на основе альгината натрия в форме частиц.

2.1 Процессы получения частиц геля на основе альгината натрия лабораторными способами

2.1.1 Процесс получения частиц геля масляно-эмульсионным методом

Масляно-эмульсионный метод получения частиц геля на основе альгината натрия включает в себя следующие стадии: приготовление суспензии плохо растворимой соли кальция (карбонат кальция) в водном растворе альгината натрия; создание эмульсии, в которой в виде сплошной фазы могут быть использованы масла различного типа, а дисперсной фазой является суспензия плохо растворимой соли кальция в водном растворе альгината натрия; введение в эмульсию уксусной кислоты для снижения рН и инициирования процесса гелеобразования.

Лабораторный способ получения частиц геля, реализованный в данной работе, основан на методике, описанной в работе [100]. Готовится эмульсия, в которой в виде сплошной фазы выступает подсолнечное масло, а дисперсной фазой является суспензия карбоната кальция в исходном водном растворе альгината натрия. Для приготовления суспензии, на 1 г сухого альгината требуется 0.1825 г карбоната кальция. Создание масляной эмульсии осуществляется путем интенсивного перемешивания с применением лопастной мешалки. Перемешивание смеси осуществляется при скорости вращения 900 об/мин не менее 5 минут. В ходе исследования варьировалась концентрация исходного водного раствора альгината натрия, она составила 0.1, 1.0, 3.0 %масс, соответственно.

В полученную эмульсию вводится уксусная кислота для снижения рН и инициирования процесса гелеобразования. Необходимое количество кислоты рассчитывается исходя из количества карбоната кальция: на 1 г карбоната необходимо 3,5 г уксусной кислоты. Предварительно она смешивается с маслом. Начинается процесс формирования частиц геля, заключающийся в связывании ионов кальция с отрицательно заряженными группами глюкуроновой кислоты, которая входит в химическую структуру альгината натрия. Перемешивание необходимо продолжать в течение 20 минут для завершения процесса гелеобразования. Общая схема лабораторного способа получения частиц представлена на рисунке 2.1.

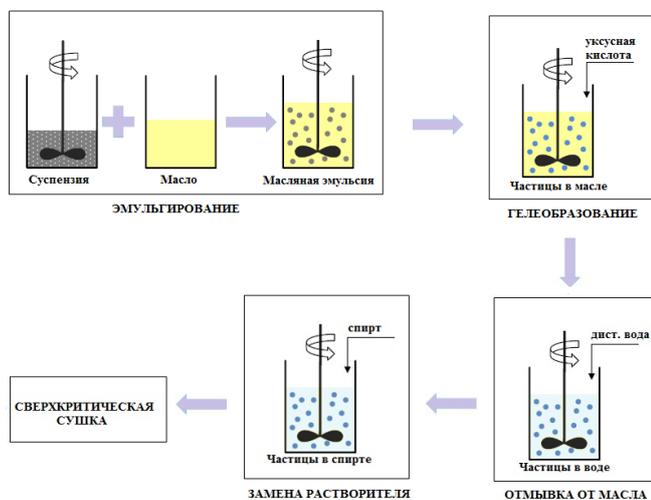


Рисунок 2.1 – Схема получения частиц масляно-эмульсионным методом в лаборатории

Образовавшиеся частицы отделяют от масла центрифугированием и многократно промывают дистиллированной водой. Таким образом, полученные в ходе экспериментального исследования частицы геля находятся в водной среде. Замена воды на соответствующий растворитель (в данной работе использовался изопропиловый спирт) проводится в несколько стадий. На каждой из них частицы помещаются в смесь «вода-спирт» и выдерживаются в течение 3-4 ч. На каждой следующей стадии концентрацию спирта в смеси увеличивают с шагом 30 – 60 – 90 – 100 %масс, причем последний шаг повторяется дважды.

Заключительная стадия процесса – сверхкритическая сушка, которая для всех образцов проводится при температуре 40 °С, давлении в пределах от 120 до 140 атм, расходе диоксида углерода 0.2 кг/ч. Время сушки в каждом случае составило 6 часов. Общий вид и схема установки для получения аэрогелей представлены на рисунках 2.2 и 2.3.

В ходе работы проводились аналитические исследования различными способами. Для определения распределения частиц геля по размерам использовался лазерный прибор Analysette 22 NanoTec plus. Применение метода лазерной дифракции предполагает проведение исследования в жидкой фазе, поэтому для исследования использовались частицы геля после замены растворителя и до сверхкритической сушки. По полученным дифференциальным кривым распределения частиц по размерам был определен средний диаметр частиц.

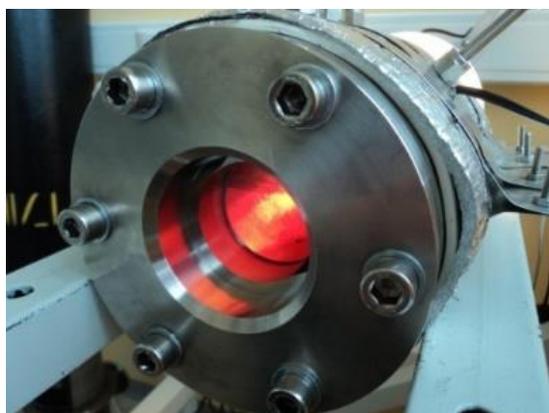


Рисунок 2.2 – Внешний вид установки для проведения процесса сверхкритической сушки

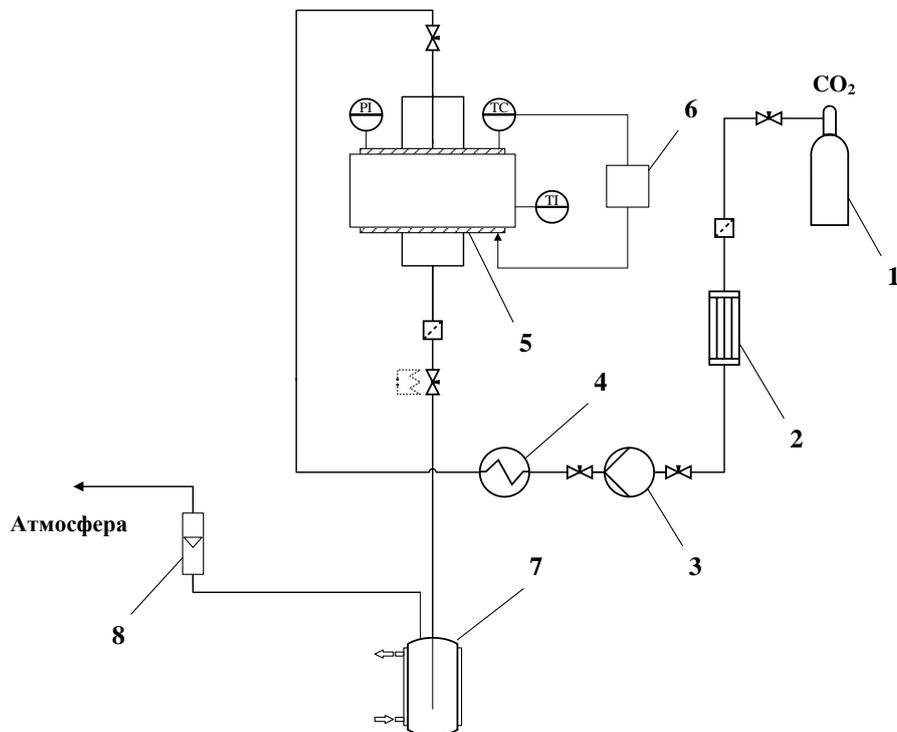


Рисунок 2.3 – Принципиальная схема установки 1 – баллон с диоксидом углерода; 2 – конденсор, 3 – поршневой насос высокого давления, 4 – термостат, 5 – аппарат высокого давления; 6 – система терморегулирования, 7 – сепаратор с охлаждающей рубашкой, 8 – ротаметр, PI – манометр, ТС – датчик температуры, TI – датчик температуры

Распределение частиц геля по размерам для образцов, полученных при различной концентрации исходного раствора альгината натрия представлено на рисунке 2.4.

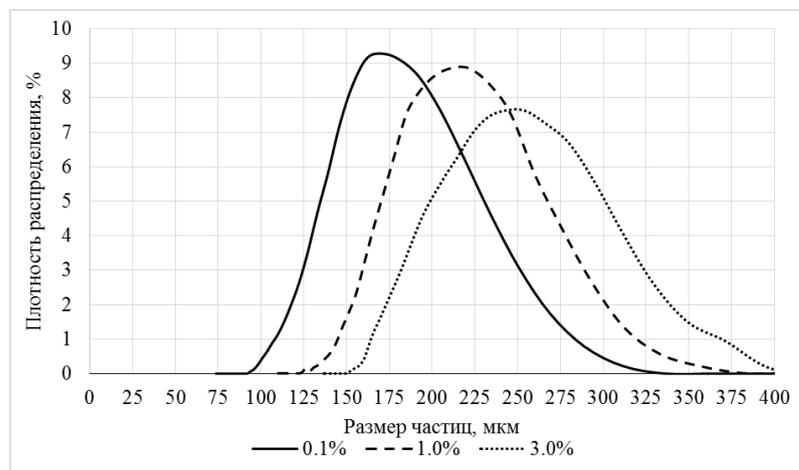


Рисунок 2.4 – Дифференциальные кривые распределения частиц геля по размерам, полученных масляно-эмульсионным методом в лаборатории с различной концентрацией исходного раствора альгината натрия

проводилась пробоподготовка в ходе которой аэрогель выдерживался при температуре 60°C в течение одного часа. Результаты распределения частиц по размерам и результаты азотной порометрии для полученных аэрогелей приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Характеристики частиц, полученных масляно-эмульсионным методом

Концентрация раствора альгината натрия, %масс	Характеристики частиц		
	d_{cp} , мкм	$S_{уд}$, м ² /г	Средний диаметр пор, нм
0.1	173	454	34
1.0	213	430	31
3.0	235	421	33

Анализ экспериментальных данных показал, что с увеличением концентрации исходного раствора альгината натрия наблюдается укрупнение формируемых частиц. Средний диаметр частиц в случае использования 0.1%масс раствора альгината в 1.36 раз меньше по сравнению со средним диаметром частиц, полученных с использованием 3.0%масс раствора альгината натрия. Поскольку в данном случае имеет место масляно-эмульсионная полимеризация, то значительное влияние на размер формируемых частиц оказывает вязкость дисперсной фазы. Чем больше концентрация сухого альгината, тем более вязким получается раствор. При одинаковой интенсивности перемешивания, с повышением концентрации альгината натрия размер капель увеличивается и, следовательно, увеличивается средний размер частиц, образуемых после гелеобразования.

2.1.2 Процесс получения частиц геля капельным методом

Процесс получения частиц геля при использовании капельного метода состоит из двух этапов: формирование капель исходного раствора с использованием различных способов диспергирования и гелеобразование, которое происходит, когда капли попадают в жидкость, содержащую растворенный сшивающий агент. Гелеобразование происходит за счет того,

что сшивающий агент диффундирует в капли и происходит полимерная сшивка. Размер формируемых частиц геля, в первую очередь, зависит от способа диспергирования и его параметров. Кроме того, значительное влияние могут оказывать концентрации исходного раствора и сшивающего агента.

Получение частиц геля на основе альгината натрия с использованием данного метода включает в себя следующие стадии: приготовление исходных растворов (водный раствор альгината натрия и раствор сшивающего агента); диспергирование исходного раствора альгината натрия в растворе сшивающего агента для формирования частиц геля.

В рамках данной работы, раствор альгината натрия капельно вводится в раствор со сшивающим агентом (хлорид кальция) через иглу при постоянном перемешивании. Начинается процесс формирования частиц геля. В ходе исследования варьировалась концентрация исходного раствора альгината натрия, она составила 0.1, 1.0 %масс. Кроме этого, варьировалась концентрация раствора хлорида кальция, она составила 1.0 и 5.0 %. Общая схема лабораторного способа получения частиц представлена на рисунке 2.6.

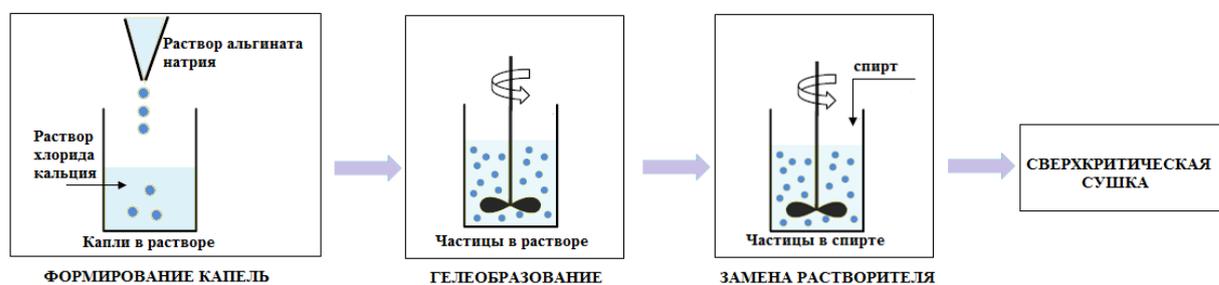


Рисунок 2.6 – Схема получения частиц капельным методом в лаборатории

Полученные частицы геля выдерживаются в растворе хлорида кальция 24 ч, чтобы протекающие химические реакции прошли в полном объеме. Замену растворителя, сверхкритическую сушку и аналитические исследования проводят так же, как и для частиц, полученных масляно-эмульсионным методом, описание которого приведено в разделе 2.1.1 диссертационной работы.

На рисунке 2.7 приведены снимки СЭМ с различным приближением для аэрогелей, полученных при различных концентрациях исходного раствора альгината натрия и сшивающего агента.

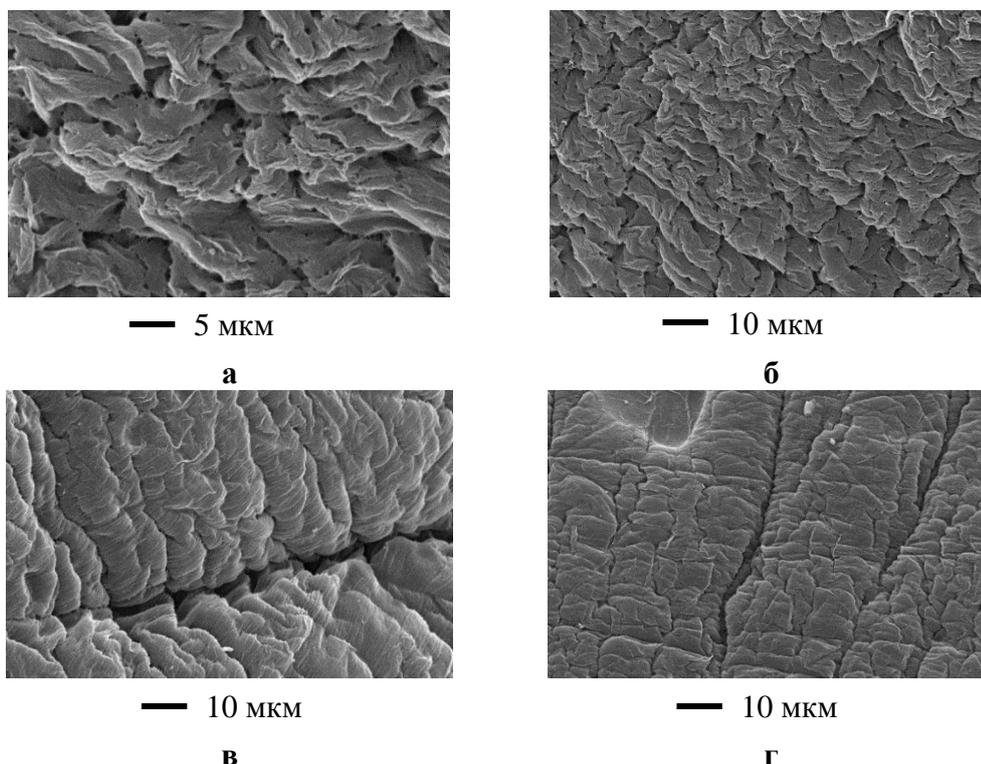


Рисунок 2.7 – Снимки СЭМ для частиц, полученных капельным методом: а) раствор альгината 0.1%масс в 1.0%масс растворе хлорида кальция, б) раствор альгината 0.1%масс в 5.0%масс растворе хлорида кальция, в) раствор альгината 1.0%масс в 1.0%масс растворе хлорида кальция, г) раствор альгината 1.0%масс в 5.0%масс растворе хлорида кальция

Результаты распределения частиц по размерам и результаты азотной порометрии для полученных аэрогелей приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Характеристики частиц, полученных капельным методом

Концентрация раствора альгината натрия, %масс	Концентрация раствора хлорида кальция, %масс	Характеристики частиц		
		$d_{ср}$, мкм	$S_{уд}$, м ² /г	Средний диаметр пор, нм
0.1	1.0	2000	574	25
1.0	1.0	2700	512	27
0.1	5.0	2100	420	23
1.0	5.0	2900	494	25

Полученные результаты экспериментальных исследований показали, что концентрация исходного раствора альгината натрия оказывает влияние на размер формируемых частиц. Средний размер частиц в случае использования 1 %масс раствора альгината натрия в 1.3 раза больше по сравнению со средним размером частиц, полученных в случае использования 0.1 %масс. раствора. При прокапывании раствора с большим поверхностным натяжением через иглу, отрыв капли происходит при ее большей массе, то есть размер формируемой капли будет больше. При большей концентрации альгината натрия поверхностное натяжение раствора будет больше, соответственно и размеры полученных частиц, образуемых в ходе реакции полимеризации альгината натрия, будут больше.

Показано, что на величину удельной поверхности оказывает влияние концентрация сшивающего агента. При её увеличении площадь удельной поверхности полученных аэрогелей уменьшается в среднем в 1.2 раза. Избыток катионов кальция может способствовать формированию сильно сшитого полимера с жесткой структурой, что может препятствовать образованию желаемой пористой структуры и в целом снизить удельную поверхность [176, 177].

При этом, судя по результатам, зависимость площади удельной поверхности от концентрации альгината натрия имеет более сложный характер. Она уменьшается с увеличением концентрации при концентрации сшивающего агента 1 %масс и увеличивается при концентрации 5 %масс. Из данных современной научно-технической литературы известно, что зависимость удельной поверхности аэрогеля от его плотности имеет ярко выраженный минимум. Причем данный минимум может смещаться в зависимости от силы и концентрации используемых катализаторов и сшивающих агентов. Кроме того, плотность аэрогеля напрямую зависит от концентрации исходного раствора. Таким образом, можно предположить, что в рассматриваемом случае имеет место подобная ситуация и с увеличением концентрации сшивающего агента минимум зависимости удельной

поверхности от плотности смещается влево. В таком случае возможно существование такой области концентраций исходного раствора альгината натрия, в которой при меньшей концентрации сшивающего агента удельная поверхность убывает, а при большей – возрастает. Однако, данный вывод требует дополнительного экспериментального подтверждения.

2.2 Процессы получения частиц геля на основе альгината натрия с использованием полупромышленного оборудования

2.2.1 Процесс получения частиц геля на основе альгината натрия с применением гомогенизации при высоком давлении

Одним из способов создания устойчивых эмульсий является применение гомогенизации при высоком давлении. Суть этого способа заключается в продавливании предварительно подготовленной эмульсии с помощью высоконапорного насоса через зазор регулируемой ширины или каналы малого диаметра и определенной формы. При прохождении эмульсии через зазор в данном месте возникает значительный градиент линейной скорости потока, возрастает интенсивность турбулентности, возникает значительное напряжение сдвига и резкий перепад давления, который приводит к возникновению кавитации. Можно говорить, что с увеличением давления увеличивается энергия диссипации среды, что вызывает более интенсивное дробление капель. С применением гомогенизации высокого давления могут быть получены эмульсии с размером капель до 1 мкм.

Работы по получению частиц геля альгината натрия с применением гомогенизации высокого давления проводились в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича».

В рамках данной работы для эмульгирования исходных компонентов в масле был использован гомогенизатор высокого давления Microfluidics Microfluidizer M-110EH-30 Pilot/Production Processor (тип counter-jet-

dispergator). На рисунке 2.8 представлены внешний вид и схема данного устройства.

Для создания высокого давления в гомогенизаторе используется высоконапорный плунжерный насос с гидравлическим приводом. Гомогенизатор комплектуется различными рабочими камерами, которые отличаются друг от друга особенностями конструкции и проходным сечением. Максимальное возможное давление гомогенизации зависит как от выбора камеры, так и от свойств гомогенизируемой среды.

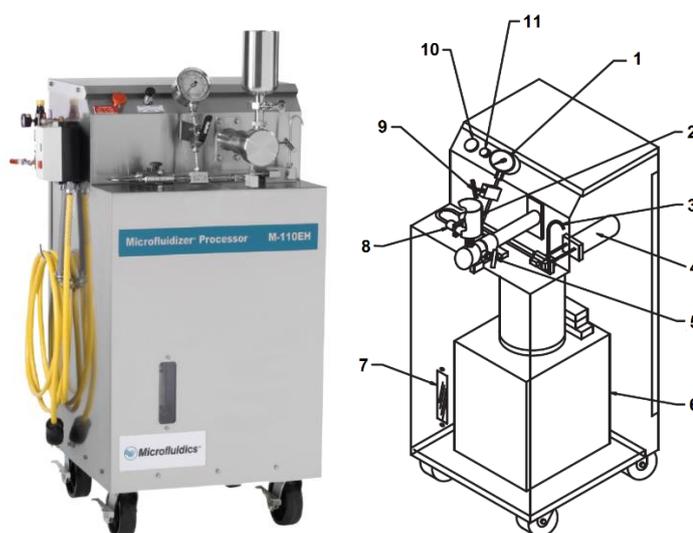


Рисунок 2.8 – Гомогенизатор высокого давления Microfluidizer M-110EH-30, общий вид и схема: 1 – манометр, 2 – приемная емкость, 3 – выход продукта, 4 – охлаждение продукта, 5 – запорный вентиль, 6 – гидравлическая система плунжерного насоса, 7 – индикатор уровня масла в гидравлической системе, 8 – рабочая камера гомогенизатора, 9 – запорный вентиль манометра, 10 – выключатель плунжерного насоса, 11 – регулятор давления

Технические характеристики гомогенизатора высокого давления:

- Рабочая камера – H30Z (минимальный диаметр проходного сечения 200 мкм);
- Максимальное рабочее давление – 500 атм;
- Расход продукта – до 400 мл/мин;
- Объем приемной емкости – 900 мл.

Процесс можно разделить на две стадии: приготовление предварительной эмульсии с помощью лопастной мешалки (аналогично лабораторному масляно-эмульсионному методу) и ее гомогенизация. В качестве концентрации исходного раствора альгината натрия была выбрана концентрация, равная 1.0 масс%.

Для реализации данного способа была собрана установка, принципиальная схема которой представлена на рисунке 2.9.

Вначале осуществляется подготовка гомогенизатора к работе. Для этого в приемную емкость 2 установки загружается 300 мл чистого масла, регулятор производительности плунжерного насоса 3 устанавливается на минимальное значение, запорный вентиль приемной емкости открывается и включается высоконапорный плунжерный насос 3. Путем вращения регулятора производительности плунжерного насоса устанавливается необходимое давление гомогенизации, которое контролируется с помощью манометра P11. Отработанное масло сливается. После опустошения приемной емкости высоконапорный плунжерный насос 3 отключается и запорный вентиль перекрывается.

В емкости 1 путем интенсивного перемешивания готовится суспензия карбоната кальция в растворе альгината натрия. К полученной суспензии добавляется необходимое количество масла, и смесь перемешивается не менее 5 минут для получения предварительной масляной эмульсии. Соотношения исходных веществ аналогично используемому в лабораторном масляно-эмульсионном методе.

Предварительная масляная эмульсия подается в приемную емкость 2, запорный вентиль приемной емкости открывается, и включается высоконапорный плунжерный насос 3. Начинается процесс гомогенизации предварительной эмульсии, в ходе которого она продавливается через канал рабочей камеры гомогенизатора 4 и собирается в приемной емкости 6. Давление гомогенизации контролируется с помощью манометра P11 и в случае необходимости корректируется регулятором производительности

плунжерного насоса 3. В ходе процесса эмульсия, проходящая через рабочую камеру гомогенизатора, подвергается воздействию высокого градиента давления, поэтому из-за возникающих сил вязкого трения она нагревается. В конструкции гомогенизатора предусмотрен теплообменник 5, в который, при необходимости, подается холодная вода, и датчик температуры Т12, необходимый для контроля температуры на выходе из рабочей камеры гомогенизатора. В ходе процесса поддерживалась температура не более 50°C. Для предотвращения возможного разделения эмульсии в приемной емкости 6 осуществляется перемешивание смеси (200 – 300 об/мин). Каждый цикл гомогенизации продолжается до опустошения приемной емкости 2. В каждом эксперименте проводится четыре цикла гомогенизации.

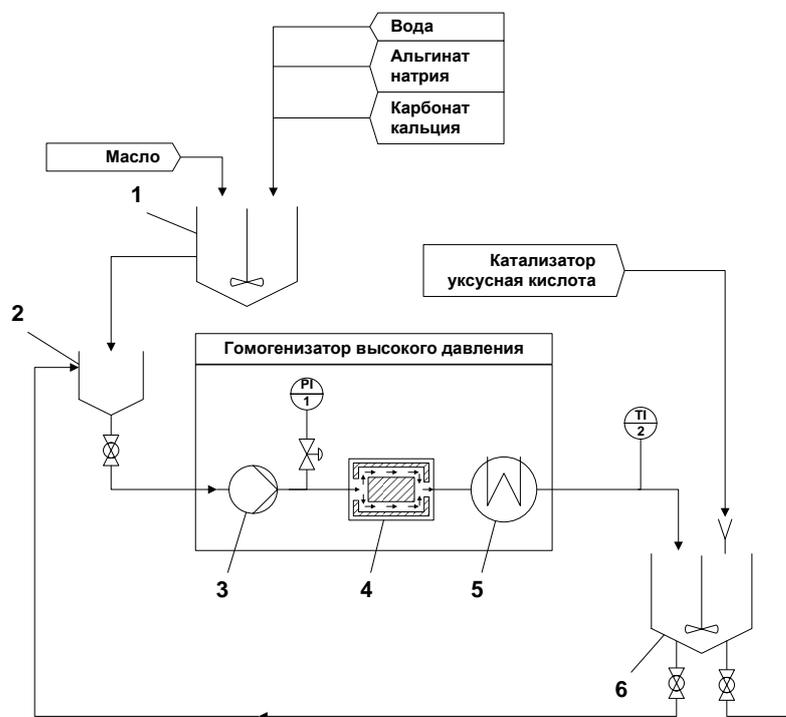


Рисунок 2.9 – Принципиальная схема процесса гомогенизации:

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, PI1 – манометр, TI2 – термодатчик

По окончании всех циклов гомогенизации эмульсию оставляют в приемной емкости 6 при перемешивании и, для инициирования процесса

гелеобразования, в нее вводится уксусная кислота. Перемешивание смеси необходимо продолжать в течение 10 – 20 минут и, затем, смесь выдерживается в течение 30 минут без перемешивания для завершения процесса гелеобразования. Образовавшиеся частицы отделяют от масла центрифугированием и многократно промывают дистиллированной водой для отмывки от остатков подсолнечного масла, после чего проводится многоступенчатая замена водного растворителя на изопропиловый спирт. Замену растворителя, сверхкритическую сушку и аналитические исследования проводят аналогично другим способам, использованных в рамках данных исследований, описание которых приведено в разделе 2.1.1 диссертационной работы.

При использовании рабочей камеры гомогенизатора H30Z возможно создание давления гомогенизации не более 500 атм. Поэтому в ходе экспериментального исследования процесса получения частиц геля с применением гомогенизации высоким давлением было использовано максимально возможное давление гомогенизации 500 атм, а также меньшее давление 300 атм для оценки влияния давления процесса на размер и прочие характеристики получаемых частиц. Распределение частиц по размерам для образцов, полученных при различном давлении гомогенизации представлено на рисунке 2.10.

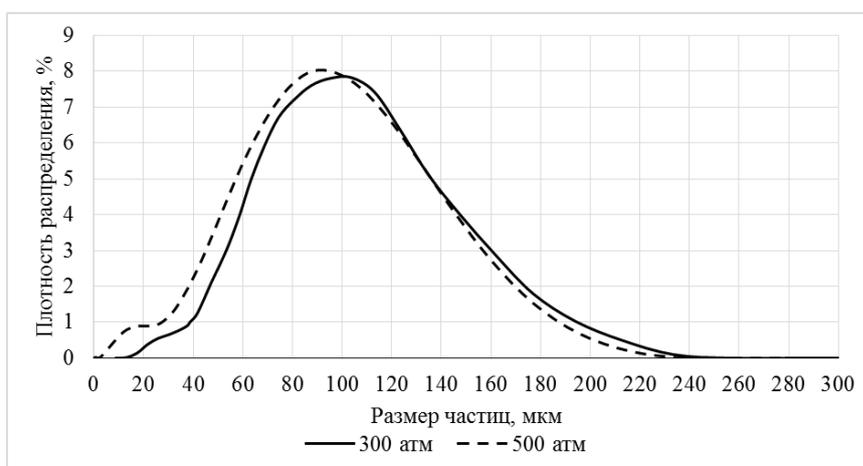


Рисунок 2.10 – Дифференциальные кривые распределения частиц геля по размерам, полученных с использованием гомогенизации при высоком давлении (при различных давлениях)

На рисунке 2.11 приведены снимки СЭМ с различным приближением для аэрогелей, полученных при давлении гомогенизации 500 атм.

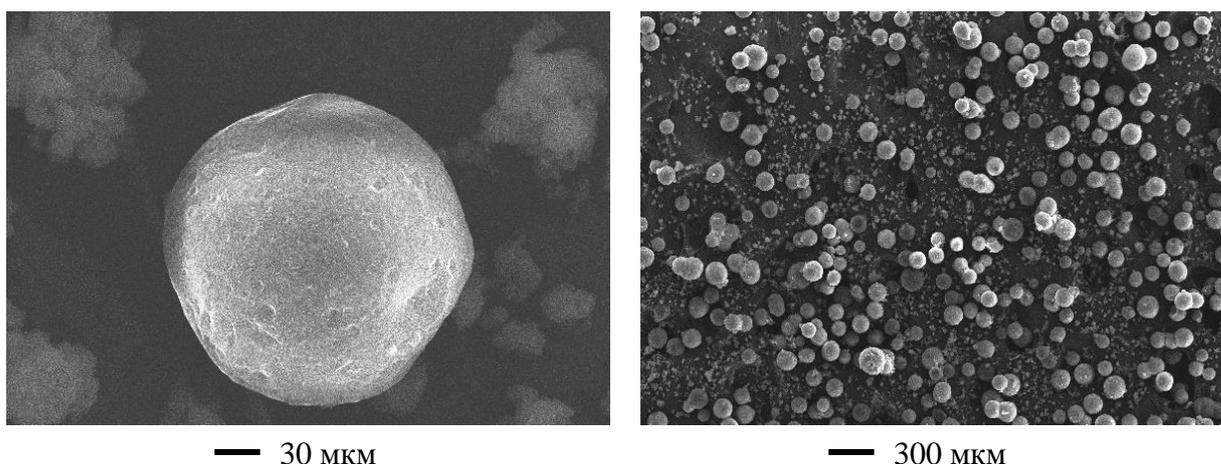


Рисунок 2.11 – Снимки СЭМ частиц аэрогелей, полученных с применением гомогенизации при давлении 500 атм

Результаты распределения частиц по размерам и результаты азотной порометрии для полученных аэрогелей приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Характеристики частиц, полученных гомогенизацией

Давление гомогенизации, атм	Характеристики частиц		
	d_{cp} , мкм	$S_{уд}$, м ² /г	Средний диаметр пор, нм
300	92	503	21
500	81	554	23

Результаты экспериментальных исследований показали, что изменение параметров процесса, а именно изменение давления гомогенизации, оказывает влияние на распределение частиц по размерам. Средний диаметр частиц при увеличении давления гомогенизации с 300 до 500 атм снижается в 1.3 раза. Это связано с тем, что при повышении давления увеличивается энергия диссипации среды, что вызывает более интенсивное дробление капель, что в конечном итоге, влияет на формирование частиц меньшего размера.

Анализ структурных характеристик полученных аэрогелей показал, что полученные образцы имеют высокую площадь удельной поверхности, превышающую 500 м²/г, что является высоким показателем для аэрогелей на

основе альгината натрия для которых эта величина, исходя из литературных источников, находится в пределах от 300 м²/г до 550 м²/г [6, 104, 129, 131].

2.2.2 Процесс получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через пневматические форсунки

В рамках данной части работы исследовались процессы получения частиц распылением через пневматические форсунки внешнего смешения различных производителей. Выбор пневматических форсунок внешнего смешения обусловлен возможностью использования их для распыления относительно вязких жидкостей, к которым относится водный раствор альгината натрия. Кроме того, такой способ позволяет формировать мелкодисперсные капли жидкости со средним диаметром 50-200 мкм, что даёт возможность получить частицы геля в указанном диапазоне.

Пневматическое распыление происходит благодаря одновременной подаче в смесительную камеру форсунки сжатого воздуха и жидкости под давлением. Скорости потока газа и жидкости в ходе данного процесса различаются, что приводит к разрыву подаваемой жидкости на мелкие частицы. Для создания мелкодисперсного распыления, в качестве формы факела распыла был использован «полный конус». Схематическое изображение данного типа распыления представлено на рисунке 2.12.

Факел распыла «полный конус» обеспечивает равномерное распределение жидкости с постоянным углом распыла при любом давлении. Данное преимущество позволяет получать частицы с узким распределением по размеру.

Используемые исходные вещества и их соотношения при получении частиц геля путем распыления через пневматические форсунки аналогичны лабораторному капельному способу получения.

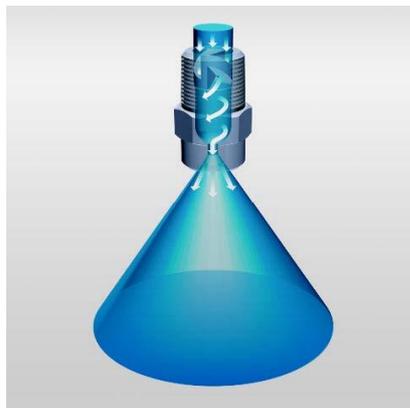


Рисунок 2.12 – Распыление с факелом «полный конус»

Для реализации данного способа была собрана установка, принципиальная схема которой представлена на рисунке 2.13.

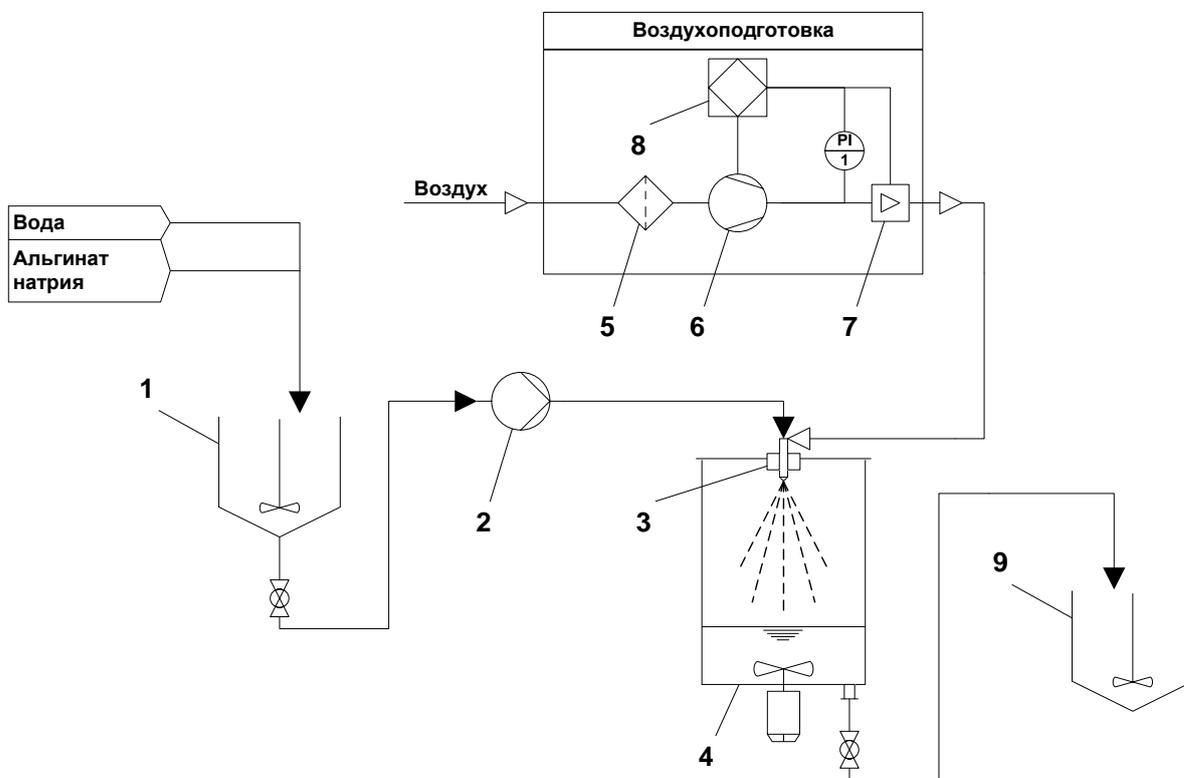


Рисунок 2.13 – Принципиальная схема установки: 1 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 2 – перистальтический насос; 3 – форсунка; 4 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 5 – воздушный фильтр; 6 – компрессор; 7 – расходомер вихревой; 8 – контроллер; 9 – приемная емкость с перемешивающим устройством; PI1 – датчик давления

Исходный раствор альгината натрия с концентрацией 1.0% масс готовится в приемной емкости 1 путем длительного перемешивания до полного

растворения в течение 4 – 6 часов. Для приготовления раствора сшивающего агента (хлорида кальция) с концентрацией 1.0 % масс необходимые количества воды и хлорида кальция смешиваются в отдельной емкости и полученный раствор загружается в приемную емкость 4. После загрузки раствора на емкость устанавливается крышка, с встроенной пневматической форсункой 3. К форсунке подсоединяются линии подачи раствора альгината натрия из приемной емкости 1 и воздуха из системы воздухоподготовки. Подача раствора альгината натрия из приемной емкости 1 в форсунку осуществляется с помощью перистальтического насоса 2. Система воздухоподготовки состоит из воздушного фильтра 5, компрессора 6, с помощью датчика давления Р11, вихревого расходомера 7 и контроллера 8 осуществляется индикация, регулирование и контроль создаваемого избыточного давления и расхода воздуха.

Для начала процесса распыления включается подача воздуха на форсунку и устанавливается необходимый расход. Затем включается перистальтический насос 2 для подачи исходного раствора альгината натрия в форсунку. Расход жидкости в ходе каждого эксперимента подбирается так, чтобы получить стабильный факел распыла «полный конус» для мелкодисперсного распыления, что обеспечивает равномерное формирование капель в растворе.

При попадании капель в раствор, происходит гелеобразование и формирование частиц геля. Для предотвращения агломерации получаемых частиц, в приемной емкости 4 организовано перемешивание с использованием лопастной мешалки. После выработки всего раствора альгината натрия смесь частиц в растворе хлорида кальция переносится из приемной емкости 4 в емкость 10. Смесь при медленном перемешивании выдерживается в ней в течение 24 ч, чтобы протекающие химические реакции прошли в полном объеме.

Замену растворителя, сверхкритическую сушку и аналитические исследования проводят аналогично другим способам, использованных в рамках данных исследований, описание которых приведено в разделе 2.1.1

диссертационной работы. В рамках данного исследования были использованы пневматические форсунки внешнего смешения трёх производителей с различным диаметром внутреннего отверстия: Glatt GmbH (0.5 мм), Bosch (0.6 мм), BÜCHI (0.7 мм). Избыточное давление подаваемого воздуха поддерживалось постоянным и составило 0.5 атм. Распределение частиц по размерам для образцов, полученных с использованием форсунок различных производителей представлено на рисунке 2.14.

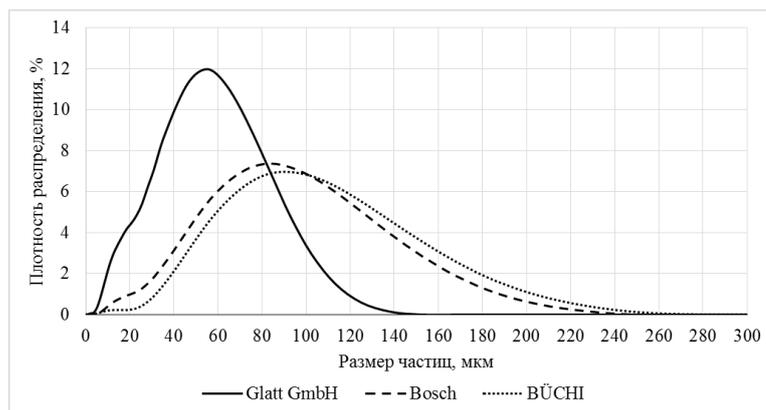


Рисунок 2.14 – Дифференциальные кривые распределения частиц геля по размерам, полученных распылением через форсунки различных фирм-производителей

На рисунке 2.15 приведены снимки сканирующей электронной микроскопии с различным приближением для аэрогелей, полученных распылением через различные форсунки.

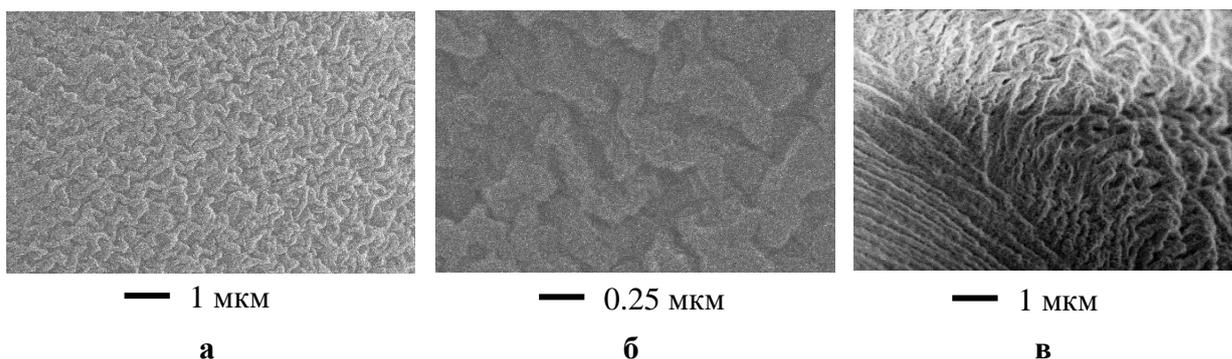


Рисунок 2.15 – Снимки СЭМ для частиц, полученных распылением через различные форсунки: а) Glatt GmbH (0.5 мм), б) Bosch (0.6 мм), в) BÜCHI (0.7 мм)

Результаты распределения частиц по размерам и результаты азотной порометрии для полученных аэрогелей приведены в таблице 2.4.

Характеристики частиц, полученных распылением

Производитель	Диаметр сопла форсунки, мм	Характеристики частиц		
		$d_{\text{ср}}$, мкм	$S_{\text{уд}}$, м ² /г	Средний диаметр пор, нм
Glatt GmbH	0.5	48	484	23
Bosch	0.6	81	478	21
BÜCHI	0.7	94	481	24

Полученные результаты показали, что при использовании форсунок трёх производителей были получены частицы с различными значениями среднего диаметра и, соответственно, с различным распределением по размеру. Сложно сравнивать форсунки различных компаний производителей, тем не менее анализ полученных данных показал, что при увеличении диаметра сопла размер частиц увеличивается, а распределение частиц по размерам становится более широким. При этом, зависимость размера частиц от диаметра сопла носит нелинейный характер. Как показывают результаты, для получения наименьшего размера частиц с узким распределением по размеру, необходимо использовать наименьший диаметр сопла.

2.3 Оценка возможности масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень для производства частиц аэрогелей на основе альгината натрия

При осуществлении масштабного перехода от лабораторного на полупромышленный уровень необходимо учесть множество факторов. Одним из таких факторов являются характеристики аэрогелей, которые будут получены на полупромышленном уровне с использованием оборудования, которое отличается от оборудования, которое традиционно используется при получении аэрогелей в лаборатории. В таблице 5 приведены средние значения характеристик для образцов, полученных различными способами на лабораторном и полупромышленном уровнях. Полученные данные были использованы для сравнения конечных характеристик аэрогелей для того,

чтобы оценить, как они изменятся, если процесс получения аэрогелей будет реализован на оборудовании промышленного масштаба.

Таблица 2.5

Характеристики частиц, полученных различными способами

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

Как видно из таблицы, использование полупромышленного оборудования позволяет получать аэрогели с уменьшенным размером частиц, при этом качество данных аэрогелей сохраняется, что подтверждает возможность масштабного перехода с точки зрения качества получаемого продукта.

Еще одним преимуществом использования оборудования полупромышленного масштаба является возможность варьирования различных технологических параметров процесса. Например, при проведении процесса гомогенизации возможно варьирование давления и количества циклов гомогенизации, а при проведении процесса распыления – выбор форсунок различного типа для получения капель заданного размера.

Если рассматривать процессы получения аэрогелей с использованием полупромышленного оборудования с технологической точки зрения, то масляно-эмульсионный метод включает в себя дополнительную стадию, которая отсутствует в капельном методе. Это стадия отделения образовавшихся частиц от масла. Данная стадия является затратной по времени и, соответственно, по количеству необходимых реактивов, что напрямую скажется на стоимости возможной производственной линии. Это необходимо учитывать при выборе метода производства аэрогелей на

полупромышленном уровне. В случае, если высокие значения удельной поверхности играют второстепенную роль, а наиболее важным параметром является маленький размер частиц, то целесообразнее использовать способ, который имеет более простую технологическую реализацию. Однако, в случае капельного метода присутствует стадия гелеобразования частиц, которая занимает 24 ч для того, чтобы полностью прошли необходимые реакции, которые протекают в ходе полимеризации альгината. Это также важно учитывать при планировании производственного процесса.

В рамках 2 главы диссертационной работы проведено экспериментальное исследование процессов получения частиц геля на основе альгината натрия различными методами: масляно-эмульсионным и капельным. Оценены факторы, влияющие на характеристики получаемых материалов. Исследованные методы получения частиц геля на основе альгината натрия реализованы на полупромышленных установках с использованием процессов гомогенизации при высоком давлении (для масляно-эмульсионного метода) и распыления через пневматические форсунки (для капельного метода). Показано, что при таком переходе сохраняются необходимые характеристики конечного продукта – частиц аэрогеля. Кроме того, оборудование полупромышленного масштаба позволяет получать частицы заданного размера в зависимости от поставленной задачи путем варьирования параметров полупромышленного оборудования. Результаты проведенных исследований могут быть использованы как отправная точка для создания промышленного производства частиц аэрогелей.

Глава 3. Исследование совмещенных процессов замены растворителя и сверхкритической сушки для получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия. Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки

Вторым и третьим этапами процесса получения частиц аэрогеля на основе альгината натрия являются замена растворителя и сверхкритическая сушка. Процесс замены растворителя проводится в несколько стадий. Данный этап является затратным по времени и для его проведения необходимо использование дополнительного оборудования. В главе рассмотрен альтернативный вариант проведения второго и третьего этапов, который заключается в их совмещении в рамках одного аппарата. В таком случае этап замены растворителя проводится под давлением в среде сверхкритического диоксида углерода. Это позволяет увеличить скорость массопереноса и, соответственно, уменьшить время, необходимое на проведение этапа замены.

Для исследования и реализации совмещенных процессов замены растворителя под давлением и сверхкритической сушки был решен ряд задач:

- экспериментальное исследование процесса замены растворителя в частицах геля на основе альгината натрия при нормальных условиях;
- теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» под высоким давлением и выбор параметров процесса замены растворителя;
- экспериментальное исследование совмещенных процессов замены растворителя и сверхкритической сушки в одном аппарате;
- исследование влияния расхода диоксида углерода и размера высушиваемых частиц на ход процесса сверхкритической сушки с применением математического моделирования.

3.1 Исследование процесса замены растворителя в частицах геля на основе альгината натрия при нормальных условиях

Процесс получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия включает в себя стадию гелеобразования. Формирование геля в данном случае происходит в водной среде, что приводит к необходимости замены воды на соответствующий растворитель (спирт), поскольку вода не растворяется в среде сверхкритического диоксида углерода. Как правило, на этой стадии происходит значительная усадка геля. Возможной причиной может являться уменьшение поверхностного натяжения в порах геля по мере увеличения концентрации спирта, что приводит к возникновению градиента давления, что в конечном счете приводит к возникновению усадки [100]. По этой причине стадия замены растворителя должна включать в себя несколько последовательных шагов замены, что позволит снизить скорость увеличения концентрации спирта и уменьшить усадку геля.

Для исследования процесса замены растворителя использовались частицы геля на основе альгината натрия, полученные капельным методом. Суть метода заключается в добавлении раствора альгината натрия по каплям в водный раствор, содержащий сшивающий агент (хлорид кальция). Концентрация водного раствора альгината натрия в рамках данного экспериментального исследования составила 1%, концентрация водного раствора хлорида кальция составила 1%. Сформированные частицы геля выдерживались в водном растворе хлорида кальция в течение 24 ч для того, чтобы химические реакции прошли в полном объёме и в растворе не осталось не прореагировавших групп. Перед началом процесса замены был измерен средний диаметр частиц, который составил 2.7 мкм. Пористость частиц была принята равной 90%. Схема многоступенчатого процесса замены представлена на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Схема многоступенчатой замены растворителя

Концентрация исследуемой системы определялась спектрофотометрическим методом. Была построена калибровочная кривая, которая отражает зависимость концентрации спирта от оптической плотности раствора (рисунок 3.2).

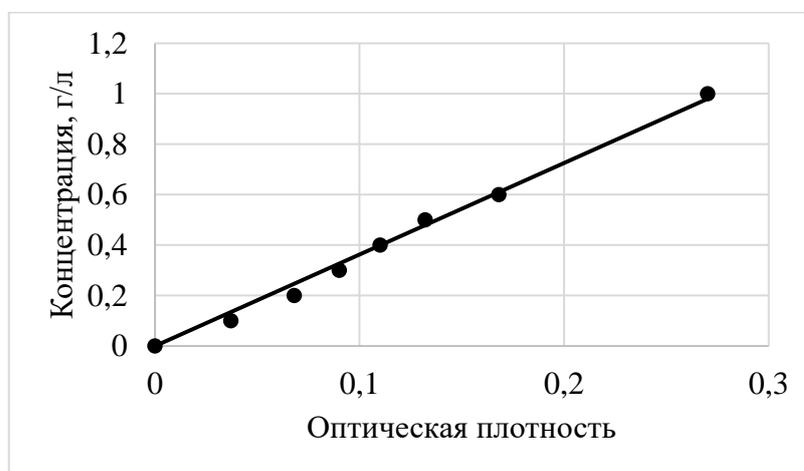


Рисунок 3.2 – Экспериментально полученная калибровочная кривая

Первый шаг замены растворителя. Перед началом процесса частицы отделяются от жидкости путем фильтрации. Частицы смешиваются с заданным количеством водного раствора изопропилового спирта. В рамках данного экспериментального исследования на первом шаге был использован 30 %масс раствор спирта. Объем частиц составил 80 мл, масса добавляемого раствора составила 200 г. В ходе процесса было обеспечено непрерывное перемешивание частиц. Через заданные промежутки времени отбирались пробы для измерения плотности. С использованием калибровочной кривой определялась концентрация спирта в смеси, которая пересчитывалась в

концентрацию спирта в частицах. На рисунке 3.3 показано изменение концентрации спирта в частицах во времени.

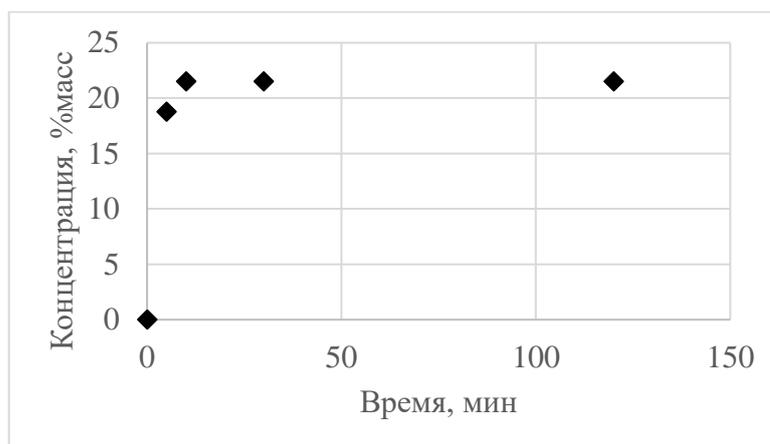


Рисунок 3.3 – Изменение концентрации изопропилового спирта в ходе первого шага замены растворителя

Второй шаг замены растворителя. Частицы после первого шага отделялись от жидкости и смешивались с новым раствором спирта, концентрация которого на данном шаге составила 60 %масс. Масса добавляемого раствора составила 200 г. На рисунке 3.4 показано полученное изменение концентрации спирта в частицах во времени, которое определялось аналогично первому шагу.

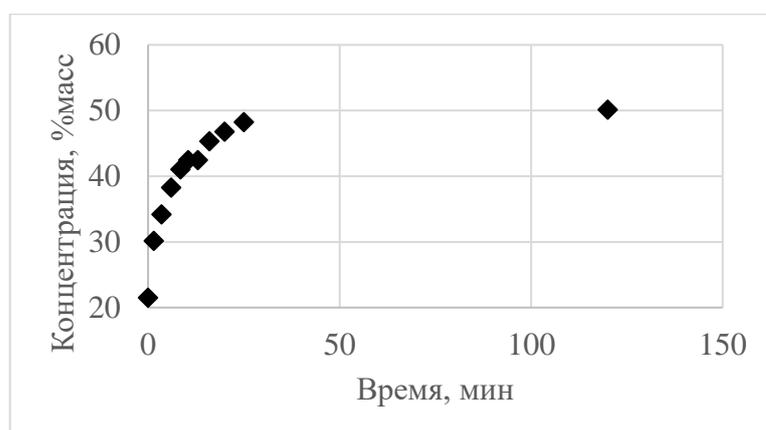


Рисунок 3.4 – Изменение концентрации изопропилового спирта в ходе второго шага замены растворителя

Третий шаг замены растворителя. Частицы после второго шага отделялись от жидкости и смешивались с новым раствором спирта, концентрация которого на данном шаге составила 90 %масс. Масса

добавляемого раствора составила 200 г. На рисунке 3.5 показано полученное изменение концентрации спирта в частицах во времени, которое определялось аналогично первому шагу.

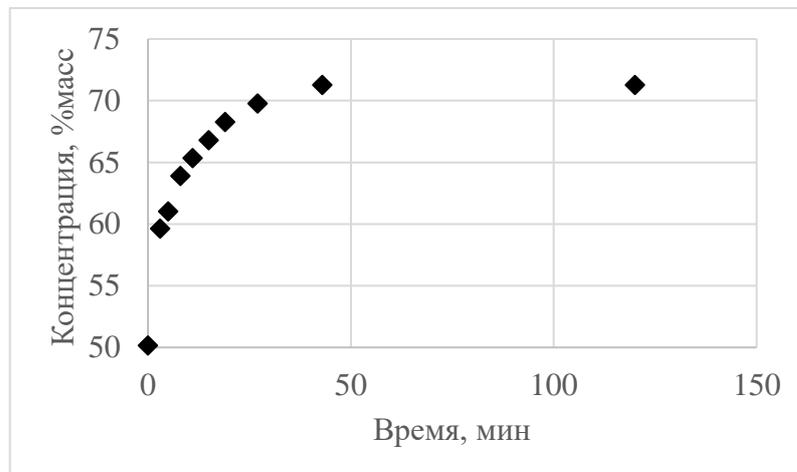


Рисунок 3.5 – Изменение концентрации изопропилового спирта в ходе третьего шага замены растворителя

Четвертый и пятый шаги замены растворителя. Частицы после третьего шага отделялись от жидкости и смешивались с новым раствором спирта, концентрация которого на данном шаге составила 100 %масс. Масса добавляемого раствора составила 200 г. Данная процедура повторялась дважды с целью достижения концентрации спирта в геле не менее 98 %масс. На рисунке 3.6 показано полученное изменение концентрации спирта в частицах во времени на четвертом шаге замены, а на рисунке 3.7 – на пятом.

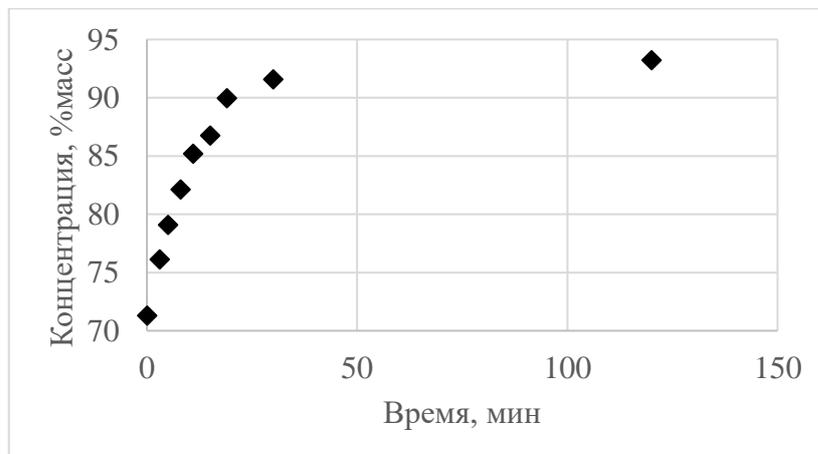


Рисунок 3.6 – Изменение концентрации изопропилового спирта в ходе четвертого шага замены растворителя

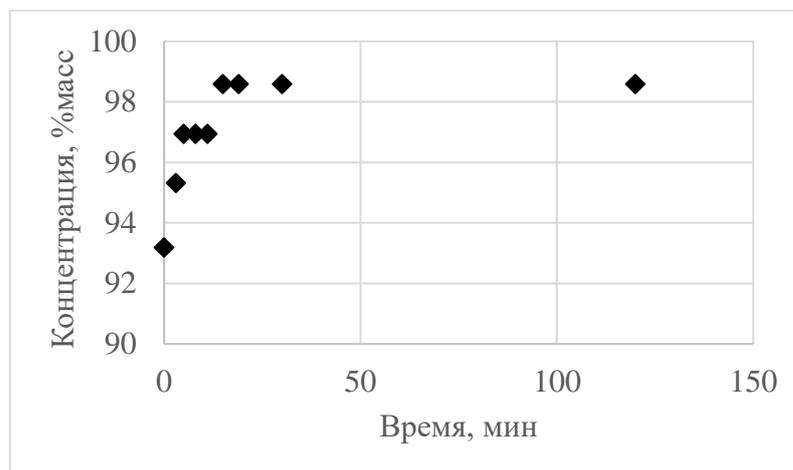


Рисунок 3.7 – Изменение концентрации изопропилового спирта в ходе пятого шага замены растворителя

После проведения стадии замены растворителя был измерен средний диаметр частиц для определения усадки геля в ходе данного процесса. Величина усадки составила 15%.

Время, затраченное на проведения стадии замены традиционным способом, составило 10 часов. Количество спирта на 80 мл геля, затраченное на данной стадии, составило 760 г. Расход спирта составил 9.5 г на 1 мл геля.

В ходе данного экспериментального исследования показано, что традиционный способ замены растворителя является затратным по времени, а также требует значительного расхода изопропилового спирта. Кроме того, произошла усадка сформированных частиц геля. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки альтернативных способов замены растворителя, которые позволили бы сократить время процесса, а также уменьшить количество затрачиваемых реактивов.

3.2 Теоретическое исследование трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при различном давлении

Эффективность процесса получения аэрогелей на основе альгината натрия в целом может быть увеличена путем модификации этапа замены растворителя. Перспективным способом является реализация совмещенного процесса замены и сверхкритической сушки. Такой процесс заключается в

последовательном проведении данных этапов внутри одного аппарата. Это исключает лишние стадии разгрузки, загрузки, которые необходимы при проведении замены и сушки на разных установках. Этап замены в таком случае возможно проводить под избыточным давлением в среде диоксида углерода. Как известно, применение диоксида углерода позволяет ускорять массообменные процессы, поэтому с его применением будет уменьшено время, необходимое на осуществление этапа замены растворителя.

Использование диоксида углерода на этапе замены растворителя приводит к рассмотрению трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт». В соответствии с правилом фаз Гиббса, такая система может образовывать максимально до пяти фаз. При наличии пяти фаз, система не имеет степеней свободы, является нонвариантной, что возможно только при строго определенных параметрах (температура, давление, состав), а их изменение вызовет изменение фазового равновесия и снижение числа фаз. В ходе процесса замены растворителя происходит постоянное изменение состава системы, поэтому при фиксированных давлении и температуре трехкомпонентная система должна иметь две степени свободы по составу. Поэтому в такой системе, в ходе всего процесса замены, может сосуществовать одновременно до трех различных фаз.

На рисунке 3.8а приведен общий вид типичной фазовой диаграммы для систем «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при высоком давлении, где Ж₁ – жидкая фаза с бóльшим содержанием воды, Ж₂ – жидкая фаза с бóльшим содержанием изопропилового спирта, Г – газовая фаза с бóльшим содержанием диоксида углерода.

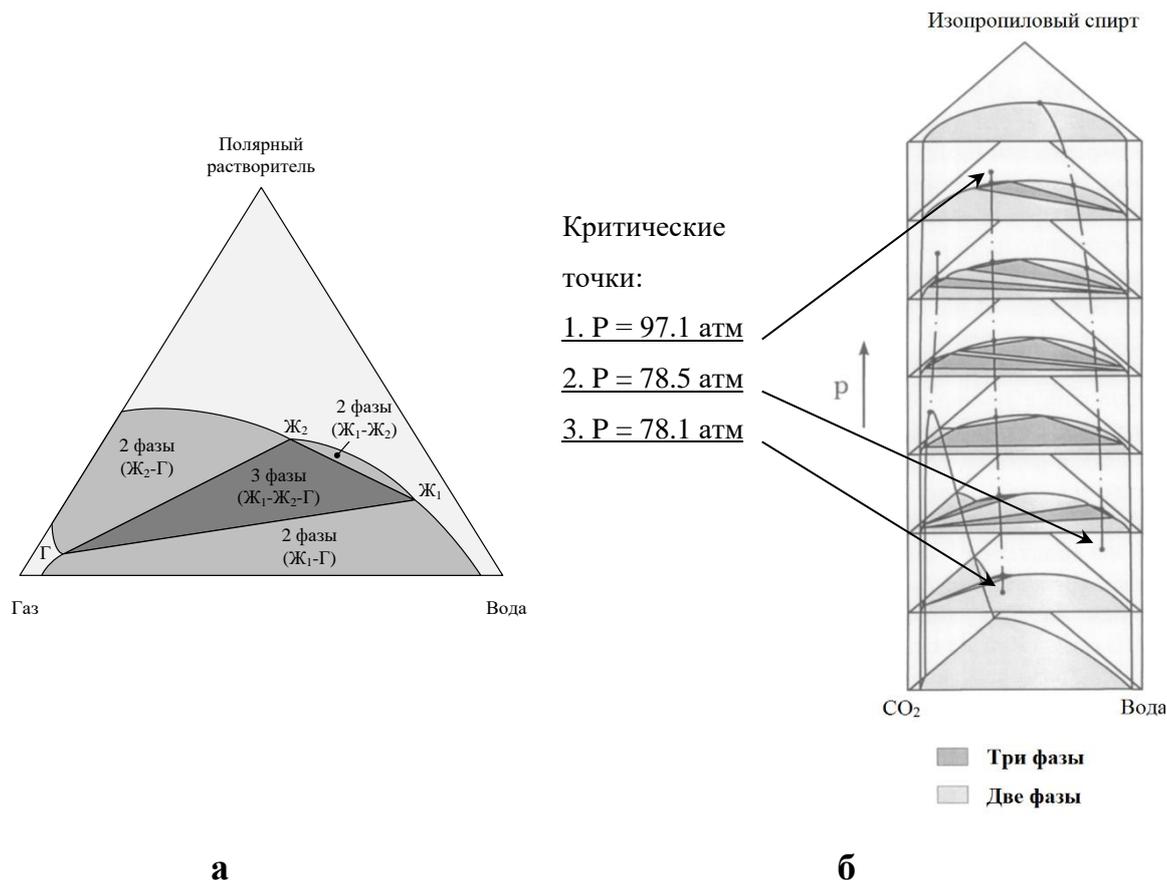


Рисунок 3.8 – Типичная фазовая диаграмма для систем газ – вода – полярный растворитель при высоком давлении (а) и изменение фазового равновесия при увеличении давления (б) в системе системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при 40°C [59]

На диаграмме помечены области состава системы, при которых возникает различное фазовое равновесие. Область, в которой существует три фазы, ограничивается треугольником, его вершины (Ж₁, Ж₂, Г) соответствуют составу этих трех фаз. Когда система образует две фазы, их состав может быть определен по конодам – линиям, соединяющим составы двух равновесных фаз. Фазовое равновесие рассматриваемой системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при увеличении давления значительно изменяется. При различных условиях в данной системе могут образовываться двухфазные и трехфазные области. Ее поведение при температуре 40°C и при давлении от 78 до 98 атм отражено на рисунке 3.8б. Кроме того, на рисунке отмечены важные критические точки: давление 78.1 атм, при котором возникает первая область существования трех фаз, давление 78.5 атм, при котором возникает

вторая область существования трех фаз и давление 97.1 атм, при котором исчезают области существования трех фаз.

Интересным, с точки зрения интенсивности замены растворителя, является сравнение хода процесса в двухфазной и трехфазной областях. Для этого исследуемая система будет рассмотрена при температуре 40 °С и давлениях ниже и выше верхнего критического: 80 атм и 100 атм. Влияние температуры на ход процесса в рамках данной работы не оценивается. На рисунке 3.9 представлены фазовые диаграммы исследуемой системы при выбранных давлениях. Состав на диаграмме представлен в процентах от общего числа молей.

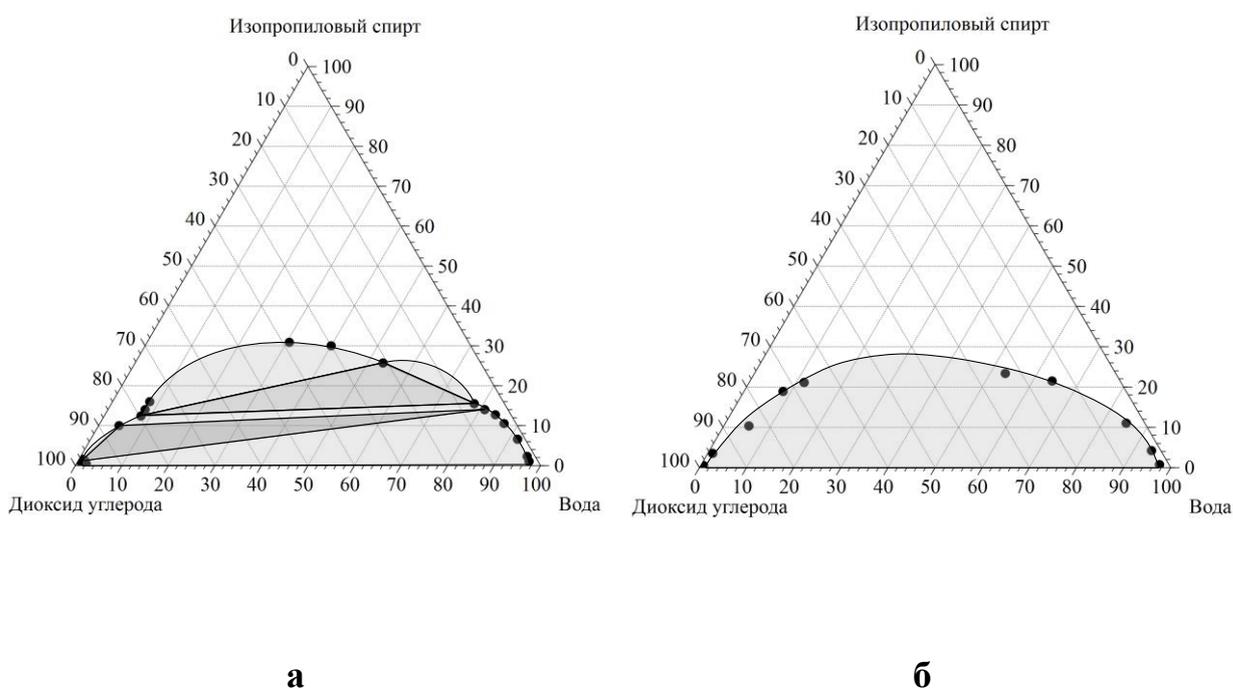


Рисунок 3.9 – Фазовые диаграммы системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» [57, 59, 80] при температуре 40 °С и давлениях: а) 80 атм, б) 100 атм

Из данных фазового равновесия видно, что при содержании спирта больше 30% система гомогенна. Следовательно, только на первых стадиях замены растворителя, пока содержание спирта не превысит это значение – система будет находиться в многофазной области.

Необходимо понимать также в какой именно области будет находиться система при изменении состава, в двухфазной или трехфазной. В двухфазной

области состав фаз значительно отличается друг от друга: имеется легкая фаза, насыщенная диоксидом углерода и тяжелая, насыщенная водой. В трехфазной области составы фаз ближе друг к другу. В ходе процесса замены растворителя на скорость процесса в целом также будет оказывать влияние скорость диффузионного транспорта вещества внутри пористого тела (геля альгината натрия). Чтобы выбрать наиболее эффективные параметры ведения процесса замены необходимы дополнительные экспериментальные исследования.

3.3 Выбор параметров процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода

Замена растворителя осуществляется в несколько стадий с последовательным изменением состава. Для анализа процесса и выбора наиболее эффективных параметров было проведено экспериментальное исследование замены воды внутри гелей альгината натрия на изопропиловый спирт под давлением в среде диоксида углерода в одну стадию. Количество спирта выбиралось так, чтобы массовое соотношение в смеси «изопропиловый спирт – вода» составило 1:1.

На рисунке 3.10 представлены фазовые диаграммы трёхкомпонентной смеси «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при двух выбранных ранее давлениях. На диаграммах представлена рабочая линия данного процесса, которая начинается от точки, соответствующей содержанию изопропилового спирта в двухкомпонентной системе «изопропиловый спирт – вода» (соответствующая сторона треугольника) 50 масс% (23 % от общего числа молей) и движется в сторону увеличения содержания диоксида углерода. Состав в точке равновесия (отмечена на фазовой диаграмме) определялся с использованием экспериментальных данных о фазовом равновесии, уравнения состояния Пенга-Робинсона. Если система в данной точке является двухфазной, то состав этих фаз определяется по коноде, которая ее содержит (рисунок 3.10б). Если система в данной точке образует три фазы, то их состав определяется по вершинам соответствующего

треугольника (рисунок 3.10а). Составы в полученных точках соответствуют теоретическому равновесному значению содержания спирта (процент от общего числа молей) в рассматриваемой трехкомпонентной системе внутри гелей при различных давлениях.

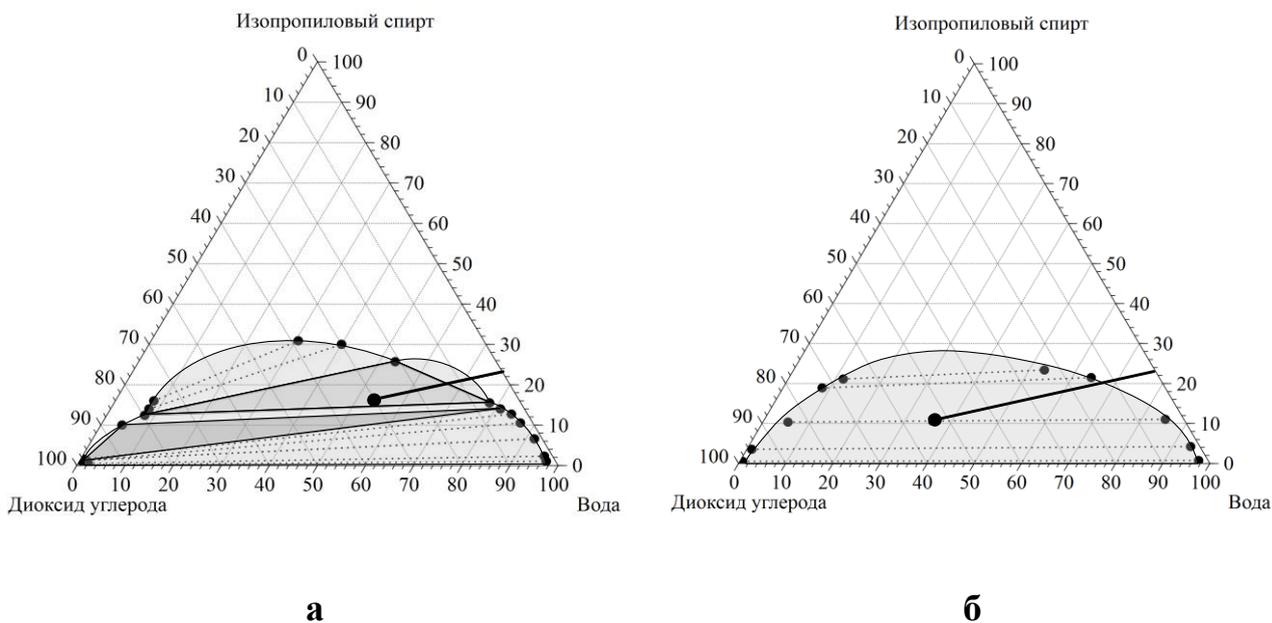


Рисунок 3.10 – Рабочая линия процесса на фазовых диаграммах системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при температуре 40°C и давлениях: а) 80 атм, б) 100 атм.

Помимо исследования влияния давления и соответствующего фазового состава системы (две или три фазы) на интенсивность процесса замены растворителя, исследовалось влияние способа подачи диоксида углерода в аппарат высокого давления: снизу или сверху (рисунок 3.11). Частицы геля на основе альгината натрия располагаются в нижней части аппарата, поэтому после загрузки реактора и установления параметров они будут расположены в пределах нижней жидкой фазы. Таким образом, способ подача диоксида углерода будет оказывать влияние на интенсивность массопереноса.

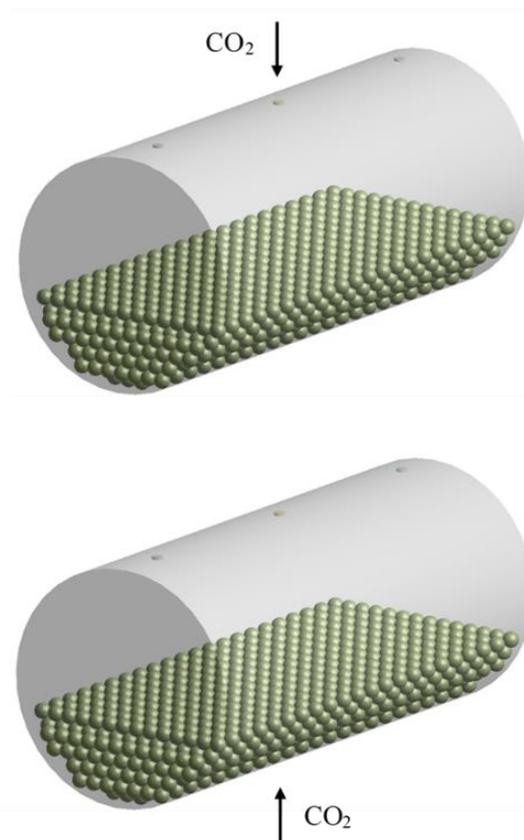


Рисунок 3.11 – Способ подачи диоксида углерода в аппарат

Экспериментальное исследование для выбора параметров замены растворителя под давлением проводилось с использованием установки для сверхкритической сушки (рисунок 2.3). Для организации подачи в аппарат спирта установка была дополнительно модернизирована. Принципиальная схема используемой установки представлена на рисунке 3.12. В установку добавлена линия подачи спирта, которая состоит из емкости для дозирования 1, мембранного дозирующего насоса 2, трубопровода и запорной арматуры. Эта линия подсоединена к одному из верхних патрубков аппарата. Кроме того, изменена схема подключения линии подачи диоксида углерода, она подсоединена к верхним и нижним патрубкам аппарата. Это необходимо для того, чтобы при осуществлении замены растворителя существовала возможность подавать диоксид углерода снизу или сверху. Кроме того, такая схема позволяет при проведении сверхкритической сушки подавать диоксид углерода только сверху.

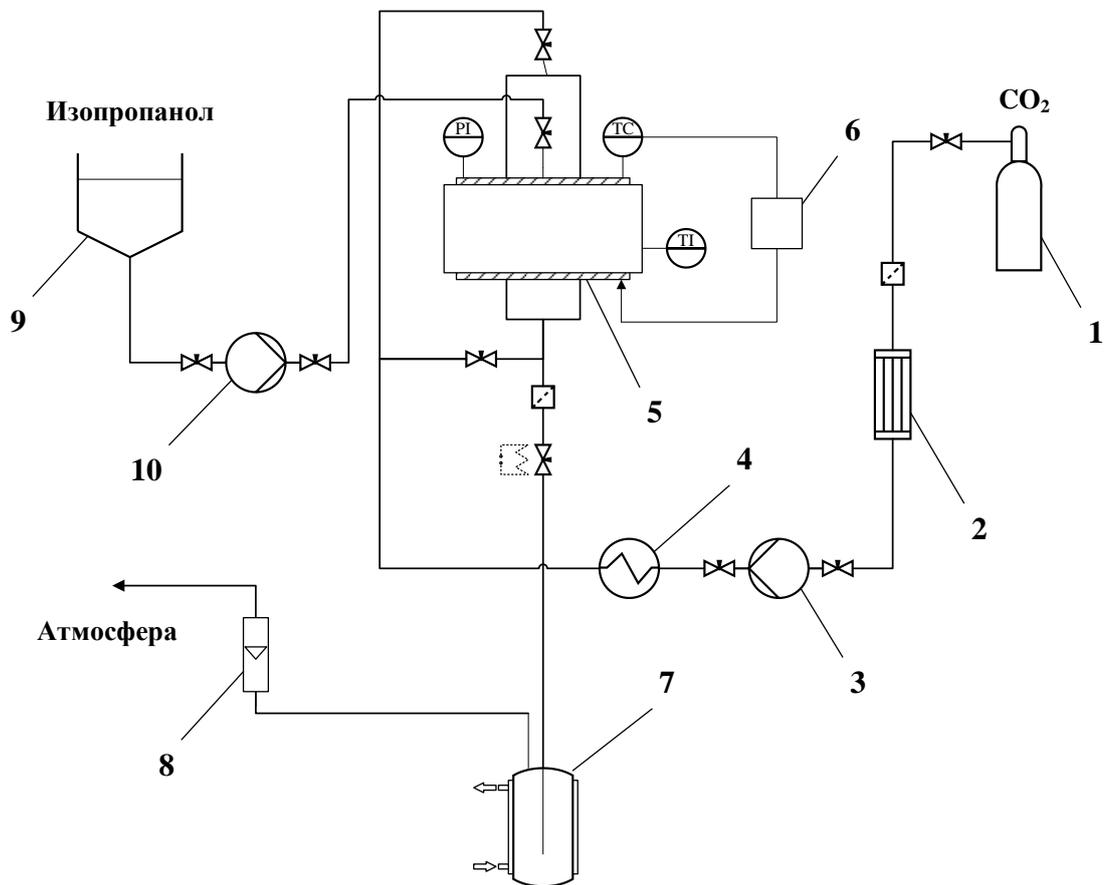


Рисунок 3.12 – Схема экспериментальной установки для проведения совмещенного процесса замены растворителя и сверхкритической сушки:

1 – баллон с CO₂, 2 – конденсор, 3 – поршневой 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, ТС – датчик температуры, TI – датчик температуры

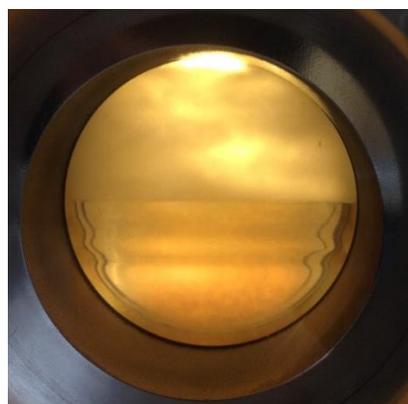
Далее представлен ход процесса замены растворителя под давлением. Устанавливают температуру внутри аппарата 5 на 40 °С, термостатируют его в течение 30 минут и загружают заданный объем частиц геля альгината натрия. Аппарат герметизируют, затем в него подают необходимое количество спирта с помощью мембранного насоса 10, нагнетающая линия которого подсоединена к одному из патрубков в верхней части аппарата. После этого данный патрубок перекрывают, а в аппарат подают диоксид углерода с помощью поршневого насоса 3. Подачу осуществляют в нижнюю или верхнюю часть аппарата, после достижения заданного давления нагнетающая

линия насоса 3 перекрывается. Далее систему выдерживают в течении 10 минут для установления равновесия. По прошествии данного времени для сброса давления в аппарате открывается нижний патрубок. После достижения атмосферного давления аппарат открывается и частицы геля альгината натрия выгружаются. Концентрация спирта внутри частиц определяется с применением спектрофотометрического метода аналогично традиционному способу замены растворителя (см. раздел 3.1.1). Для этого частицы помещались в известное количество дистиллированной воды, выдерживались в течение суток для выравнивания концентрации спирта внутри частиц и в растворе. Затем определялась концентрация раствора и полученное значение пересчитывалось в содержание спирта внутри частиц.

Общая масса смеси «изопропиловый спирт – вода» выбиралась так, чтобы попасть в трехфазную область на фазовой диаграмме при давлении 80 атм и в двухфазную область при давлении 100 атм. С учетом массового соотношения в данной смеси, которое указывалось ранее, объем загружаемого геля альгината натрия, поры которого заполнены водой, в каждом эксперименте составил 38 мл. Масса воды внутри гелей, с учетом их пористости (0.9), составляет 34.2 г. Масса изопропилового спирта, подаваемого в аппарат составила 34.2 г. На рисунке 3.13 представлены фотографии, полученные в ходе процесса, на которых четко видны три фазы при 80 атм и две при 100 атм.



а



б

Рисунок 3.13 – Замена растворителя при различных значениях давления:

а) $P = 80$ атм, $T = 40^{\circ}\text{C}$; б) $P = 100$ атм, $T = 40^{\circ}\text{C}$

Каждый эксперимент повторялся дважды, результаты экспериментального исследования представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Результаты экспериментального исследования замены растворителя под давлением

Параметр	Значение			
	1	2	3	4
№, п/п	1	2	3	4
Давление, атм	80	100	80	100
Подача CO ₂	сверху	сверху	снизу	снизу
Число фаз	3	2	3	2
Теоретическое равновесное содержание спирта в частицах, %масс	41.0	28.0	41.0	28.0
Экспериментальное содержание спирта в частицах, %масс	21.3	18.5	24.7	19.3

Проведение процесса при параметрах, когда система является трехфазной позволяет за одинаковое время выдерживания получить большее содержание спирта внутри частиц. В таком случае они находятся в пределах двух нижних фаз и усредненное равновесное содержание спирта в них выше по сравнению со случаем, когда система является двухфазной. Кроме того, вероятно, наличие большего числа фаз вызывает ускорение массообмена внутри аппарата. Кроме того, значительное улучшение результатов дает изменение способа подачи диоксида углерода в реактор. При подаче диоксида углерода снизу происходит его перенос через слой жидкой фазы, за счет чего равновесие в системе устанавливается быстрее.

Таким образом показано, что для проведения процесса замены растворителя наиболее эффективными параметрами являются: давление 80 атм, способ подачи диоксида углерода – снизу аппарата. Именно эти параметры используются далее для совмещения процессов замены растворителя и сверхкритической сушки.

3.4 Экспериментальное исследование совмещенных процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки

Суть совмещённых процессов замены растворителя и сверхкритической сушки заключается в том, что этапы замены и сушки проводятся последовательно внутри одного и того же аппарата. Такое решение является технологически более выгодным, так как не требуется использования дополнительного оборудования, перемешивающих узлов и транспортных линий. Помимо этого, как отмечалось выше, скорость массообменных процессов в среде сверхкритического диоксида углерода значительно выше, чем при нормальных условиях, что уменьшает время необходимое для проведения этапа замены растворителя.

Для проведения совмещенных процессов используется установка, схема которой представлена на рисунке 3.12. Схематичное описание представлено на рисунке 3.14.

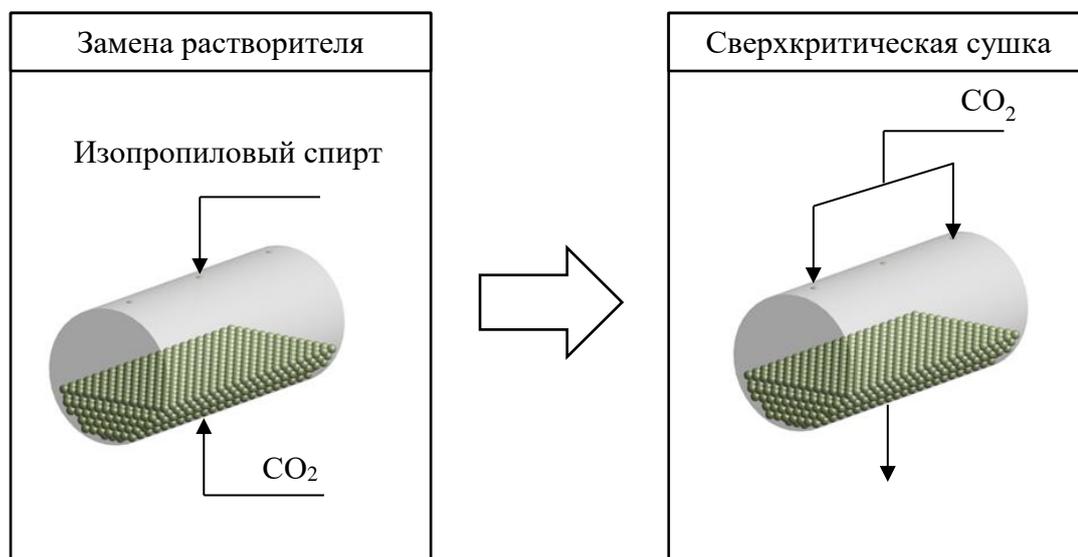


Рисунок 3.14 – Схема совмещения процессов замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки

Проведение процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода осуществляется в несколько шагов. На каждом шаге спирт подается в верхнюю часть аппарата в центральный патрубок, а диоксид углерода в нижнюю часть аппарата через оба предусмотренных в конструкции

патрубка. В конце каждого шага замены жидкая фаза из реактора сливается также через нижние патрубки аппарата. После окончания замены растворителя, для проведения процесса сверхкритической сушки подача диоксида углерода осуществляется в верхнюю часть аппарата через два боковых патрубка.

3.4.1 Экспериментальное исследование замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода

Замена растворителя в аппарате высокого давления осуществляется при давлении 80 атм, чтобы система оставалась трехфазной, с расположением частиц в нижней части реактора и подачей диоксида углерода снизу. В ходе экспериментального исследования процесса замены растворителя под давлением (раздел 3.2) было показано, что использование таких параметров наиболее эффективно. Для экспериментального исследования были использованы частицы геля на основе альгината натрия, полученные капельным методом, которые имеют пористость 0.9 и средний диаметр частиц 3 мм. Общий объем частиц составляет 20 мл. С учетом пористости и плотности частиц, масса воды в них составляет 18 г.

Ход замены растворителя осуществляется в несколько этапов так, чтобы увеличивать содержание спирта внутри частиц постепенно, с шагом 30 – 60 – 90 – 100 %масс. Причем последний шаг повторяется дважды. Последовательное увеличение концентрации необходимо чтобы минимизировать усадку геля. Масса добавляемого спирта на каждом шаге замены рассчитывается так, чтобы достигнуть выбранной последовательности изменения концентрации. После каждого шага давление в системе сбрасывается, сливается жидкая фаза, частицы выгружаются и, с применением спектрофотометрического метода, в них определяется концентрация спирта. Это необходимо для экспериментального подтверждения заданной концентрации на каждом шаге.

Далее представлен ход процесса замены растворителя под давлением. На рисунке 3.15 представлена фазовая диаграмма, на которой отмечен полученный ход процесса.

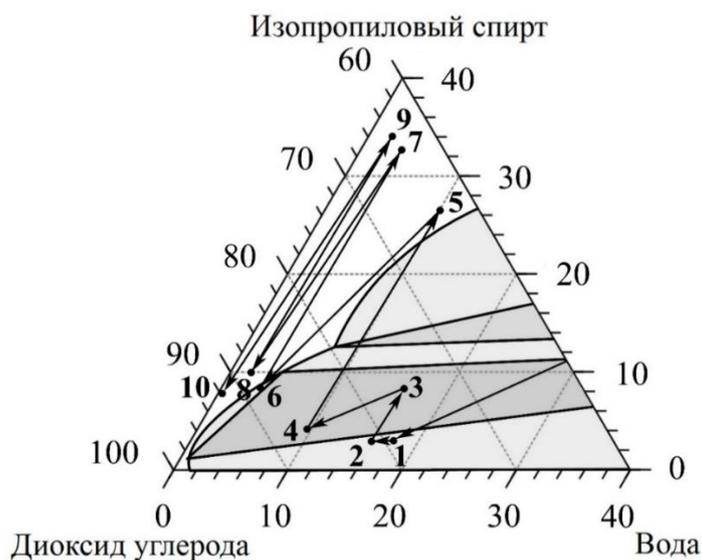


Рисунок 3.15 – Ход процесса замены растворителя

Перед проведением каждого эксперимента устанавливают температуру внутри аппарата 3 (рис. 3.12) на 40 °С, термостатируют его в течение 30 минут, загружают 20 мл частиц геля альгината натрия и аппарат герметизируют.

1 шаг замены – 30 %масс

В аппарат с частицами подается 8 г спирта с помощью мембранного насоса 10, нагнетающая линия которого подсоединена к одному из патрубков в верхней части аппарата. После этого данный патрубок перекрывается, и в аппарат подается диоксид углерода с помощью поршневого насоса 3, нагнетающая линия которого подсоединена к нижней части аппарата, до достижения внутри аппарата давления 80 атм. Далее система выдерживается в течение двадцати минут для установления равновесия. При таких условиях система оказывается в точке 1 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. По прошествии выбранных двадцати минут давление в аппарате сбрасывается до атмосферного при открытом нижнем патрубке. Частицы выгружаются из

аппарата, концентрация в них определяется с применением спектрофотометрического метода.

2 шаг замены – 60 %масс

С использованием новых частиц геля альгината натрия повторяется первый шаг замены растворителя под давлением. Затем, вместо сброса давления внутри аппарата, по прошествии двадцати минут выдерживания, из аппарата сливается только жидкая фаза через нижний патрубок, при открытой линии подачи диоксида углерода. Таким образом в аппарат постоянно поступает диоксид углерода и давление внутри него поддерживается равным 80 атм. Масса полученной в сепараторе 7 фазы измеряется. После этого система внутри аппарата переходит в точку 2 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. Затем в аппарат подается 18 г спирта, и система выдерживается в течение двадцати минут. При таких условиях система оказывается в точке 3 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. По прошествии выбранных двадцати минут давление в аппарате, аналогично предыдущему шагу, сбрасывается и определяется концентрация спирта внутри частиц.

3 шаг замены – 90 %масс

С использованием новых частиц геля альгината натрия повторяются предыдущие шаги замены растворителя под давлением. Затем, аналогично шагу 3, из аппарата сливается только жидкая фаза. Масса полученной в сепараторе 7 фазы измеряется. Таким образом система внутри аппарата переходит в точку 4 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. Затем в аппарат подается 60 г спирта, и система выдерживается в течение двадцати минут. При таких условиях система оказывается в точке 5 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. По прошествии выбранных двадцати минут давление в аппарате, аналогично предыдущему шагу давление в аппарате сбрасывается и определяется концентрация спирта внутри частиц.

4 шаг замены – 100 %масс

С использованием новых частиц геля альгината натрия повторяются предыдущие шаги замены растворителя под давлением. Затем, аналогично

шагу 3, из аппарата сливается только жидкая фаза. Масса полученной в сепараторе 7 фазы измеряется. Таким образом система внутри аппарата переходит в точку 6 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. Затем в аппарат подается 40 г спирта, и система выдерживается в течение двадцати минут. При таких условиях система оказывается в точке 7 на фазовой диаграмме, рис. 3.15. По прошествии выбранных двадцати минут давление в аппарате, аналогично предыдущему шагу, сбрасывается и определяется концентрация спирта внутри частиц. Последний шаг замены повторяется дважды, чтобы обеспечить концентрацию спирта внутри частиц не меньше 98 %. При повторении заключительного шага система внутри аппарата переходит из точки 7 в точку 9. После чего давление в аппарате сбрасывается и определяется концентрация спирта внутри частиц.

Таким образом по результатам экспериментального исследования определены концентрации спирта внутри частиц на каждом этапе замены. В заключение, для подготовки частиц к последующей сверхкритической сушке, проводятся все описанные выше шаги замены растворителя. Затем, аналогично шагу 3, из аппарата сливается только жидкая фаза. Масса полученной в сепараторе 4 фазы измеряется. Таким образом, система внутри аппарата переходит в точку 10 на фазовой диаграмме, рис. 3.15.

Полученные в ходе исследования концентрации спирта внутри частиц, массы добавляемого спирта и массы сливаемой жидкой фазы на каждом шаге замены представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты экспериментального исследования замены растворителя под давлением

Параметр	Значение				
	1	2	3	4	5
№ шага	1	2	3	4	5
Масса добавляемого спирта, г	8	18	60	40	40
Концентрация спирта, %масс	31	60	90	96	99
Масса смеси полученной в ходе сброса жидкой фазы, г	2	22	56	48	49

Полученные данные подтверждают, что состав жидкой фазы внутри аппарата и, следовательно, концентрация спирта в частицах геля, после 5-го шага замены выше 98 %. С таким составом тройная система «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт» при параметрах проведения процесса сверхкритической сушки ($P = 120$ атм, $T = 40^{\circ}\text{C}$) будет гомогенной, поэтому данное количество воды не снизит качество гелей, высушиваемых в ходе последующей сверхкритической сушки. После окончания замены растворителя в аппарате в целом остается около 17 г изопропилового спирта.

Время, затраченное на проведение стадии замены растворителя под давлением, составило 1 ч 50 минут. Количество спирта на 20 мл геля, затраченное на данной стадии, составило 166 г. Расход спирта составил 8.3 г на 1 мл геля.

Таким образом, применение способа замены растворителя под давлением позволяет значительно сократить затрачиваемое время (более, чем в 5 раз) по сравнению с проведением замены растворителя традиционным способом при нормальных условиях.

3.4.2 Экспериментальное исследование сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия

Заключительный этап совмещенного процесса, исследуемого в данной работе – сверхкритическая сушка частиц геля на основе альгината натрия. Перед его началом проводится этап замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода аналогично разделу 3.4.1. При проведении этапа замены выгрузка частиц на каждом шаге замены не осуществляется и, соответственно, концентрация спирта в частицах геля не определяется.

Для проведения сверхкритической сушки после окончания замены растворителя на установке для совмещенного процесса (схема на рисунке 3.12) переключают подачу диоксида углерода на верхние патрубки аппарата и отключают линию подачи спирта. С помощью поршневого насоса 3 в аппарате высокого давления 5 создают давление 120 атм и система выдерживается в

течение 20 минут для установления равновесия. Температура процесса остается без изменений и составляет 40°C. Для начала процесса сверхкритической сушки открывают выходную линию, подключенную к сепаратору 7, устанавливают расход диоксида углерода 100 н.л./ч на ротаметре 8, давление при этом поддерживается постоянным с помощью поршневого насоса линии подачи диоксида углерода.

Условно процесс сверхкритической сушки можно разделить на два этапа: вытеснение растворителя из свободного объема аппарата и диффузионное замещение растворителя на сверхкритический диоксид углерода в порах геля. Первый этап занимает 30 – 60 минут.

Экспериментальное исследование кинетики процесса сверхкритической сушки проводилось по методике, описанной в работе [155]. В соответствии с данной методикой, среда, выходящая из аппарата, барботируется через слой дистиллированной воды. Через заданные промежутки времени с использованием спектрофотометрического метода определяется количество изопропилового спирта, выходящего из аппарата. Таким образом получают кривую кинетики процесса сверхкритической сушки, которая представлена на рисунке 3.16.

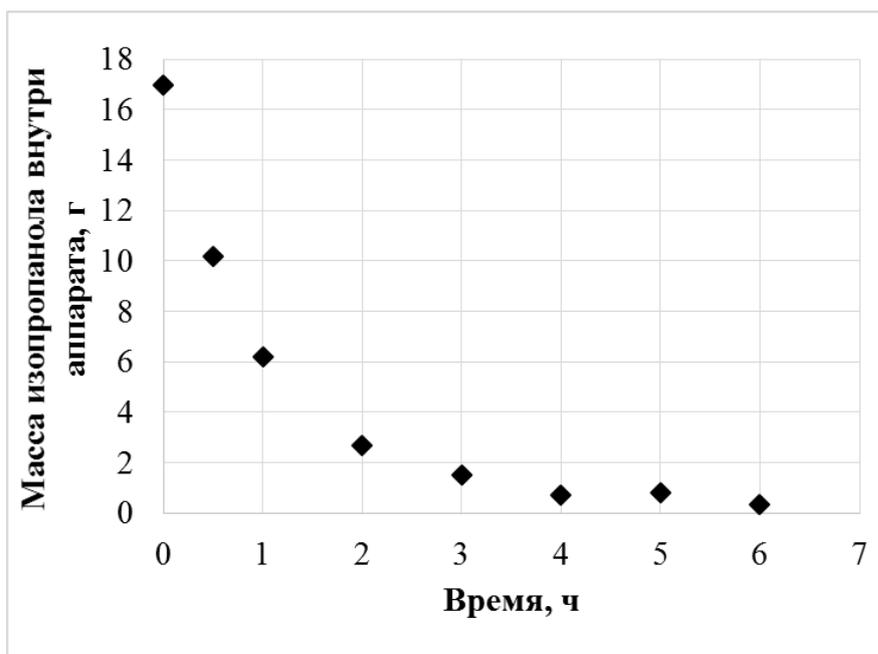


Рисунок 3.16 – Экспериментальная кривая кинетики процесса сверхкритической сушки

Полученная в ходе экспериментального исследования кривая кинетики обладает характерным для процесса резким изменением массы спирта внутри аппарата в ходе первого этапа процесса, что показано в других работах [155]. Полученные данные будут использованы для проверки адекватности математической модели сверхкритической сушки частиц.

3.5 Математическое моделирование процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия

В ходе сверхкритической сушки, как отмечено выше, имеют место два основных этапа: сброс растворителя из свободного объема реактора и диффузионное замещение растворителя внутри пор геля на сверхкритический диоксид углерода. Скорость первого этапа определяется в первую очередь интенсивностью конвективного транспорта, то есть она определяется расходом диоксида углерода через аппарат. Скорость второго этапа обусловлена только скоростью взаимной диффузии диоксида углерода и изопропанола внутри пористого тела (геля). Таким образом, для описания процесса сверхкритической сушки необходимы математические модели, которые позволяют учитывать и конвективный и диффузионный транспорт при произвольных граничных и начальных условиях.

В предыдущих работах были предложены математические модели для описания процесса сверхкритической сушки: математическое моделирование потоков сверхкритического флюида [155] и модель кинетики процесса сверхкритической сушки [79]. В обоих случаях математические модели основаны на положениях механики сплошных сред. Результатами численного решения уравнений этих моделей являются поля искомых скалярных и векторных величин (давление, линейная скорость, концентрация) и их изменение во всем объеме исследуемого аппарата с произвольными граничными и начальными условиями. Они, в свою очередь, могут быть использованы для выявления застойных зон, зон байпасирования и рециркуляции в объеме аппарата, оценки влияния внешних параметров и

геометрии реактора на ход процесса и использования полученных данных для повышения эффективности исследуемого процесса. Для численного решения уравнений моделей используется метод конечных объемов, который заключается в разбиении исследуемой системы на некоторое число ячеек – построении расчетной сетки. Плотность такой сетки зависит от сложности геометрии и непосредственно влияет на вычислительные мощности, которые необходимы для решения уравнений модели.

3.5.1 Математическая модель кинетики процесса сверхкритической сушки частиц геля

Одна из задач данной работы – математическое моделирование кинетики процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия. Для решения данной задачи за основу была взята математическая модель кинетики процесса сверхкритической сушки монолитов геля [79]. Данная математическая модель не позволяет осуществлять расчет процесса сверхкритической сушки частиц геля. Поэтому в модель были внесены дополнительные изменения.

Рассматриваемая система состоит из двух областей. Первая область – свободный объем аппарата (**область Θ**), а вторая область – слой частиц геля (**область Ω**). В указанных областях рассматривается движение двухкомпонентной смеси «диоксид углерода – изопропиловый спирт», которая является вязкой сжимаемой жидкостью. Далее по тексту индекс «1» относится к диоксиду углерода, индекс «2» – к изопропиловому спирту.

Слой частиц является гетерогенной смесью двух фаз, первая из которых – несущая, вторая – дисперсная. Несущая фаза представляет собой двухкомпонентную систему «диоксид углерода – изопропиловый спирт», в которой имеет место как диффузионный, так и конвективный транспорт. Дисперсная фаза присутствует в виде отдельных монодисперсных частиц. В каждой локальной точке слоя частиц содержание дисперсной фазы одинаково и определяется порозностью слоя. Частицы дисперсной фазы неподвижны и

между ними отсутствует массообмен. Внутри частиц имеет место только диффузионный транспорт, который рассчитывается для групп частиц в каждом локальном объеме слоя по уравнению Фика. Плотность внутри частиц принимается постоянной. Принято, что обе фазы слоя частиц заполняют один и тот же объем, засыпка слоя свободная.

Критерий Рейнольдса при расходе через аппарат 100 н.л./ч не превышает 318, поэтому режим течения жидкости можно считать ламинарным.

Далее представлены уравнения математической модели для двух расчетных областей.

Уравнения модели для свободного объема реактора (область Θ) включают в себя: уравнения сохранения массы для смеси в целом (3.1) и для изопропилового спирта (3.2) с учетом диффузионного транспорта, уравнение движения (3.3) для учета конвективного транспорта и уравнение сохранения энергии (3.4).

Уравнения модели для слоя частиц (область Ω) включают в себя уравнения для расчета тепло- и массопереноса в несущей фазе и массопереноса в дисперсной фазе.

Для несущей фазы: уравнения сохранения массы для смеси в целом (3.5) и для изопропилового спирта (3.6) с учетом диффузионного транспорта, уравнение движения (3.7) для учета конвективного транспорта и уравнение сохранения энергии (3.8).

Для дисперсной фазы: уравнение диффузии Фика (3.9) в сферических координатах для случая симметричной диффузии.

Уравнения модели для свободного объема реактора (область Θ):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v}) = 0 \end{array} \right. \quad (3.1)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial (\rho Y_2)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} Y_2) = \nabla \cdot (\rho D_m \nabla Y_2) \end{array} \right. \quad (3.2)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial (\rho \vec{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \vec{v} \vec{v}) = -\nabla P + \nabla \cdot (\tau^{kl}) + \rho \vec{g} \end{array} \right. \quad (3.3)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial (\rho C_p T)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho C_p \vec{v} T) = \nabla \cdot (\lambda \nabla T) \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Уравнения модели для слоя частиц (область Ω):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial(\Pi\rho)}{\partial t} + \nabla \cdot (\Pi\rho\vec{v}) = 0 \end{array} \right. \quad (3.5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial(\Pi\rho Y_2)}{\partial t} + \nabla \cdot (\Pi\rho\vec{v}) = \nabla \cdot (\Pi\rho D_M \nabla Y_2) + \Pi N_{\text{ч}} \int_{V_{\text{ч}}} \varepsilon \rho_{\text{ч}} \frac{\partial C_{x,y,z}(r,t)}{\partial t} dV_{\text{ч}} \end{array} \right. \quad (3.6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial(\Pi\rho\vec{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\Pi\rho\vec{v}\vec{v}) = -\Pi\nabla P + \nabla \cdot (\Pi\tau^{kl}) + \Pi\rho\vec{g} - K\mu\vec{v} \end{array} \right. \quad (3.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial(\Pi\rho C_p T)}{\partial t} + \nabla \cdot (\Pi\rho C_p \vec{v} T) = \nabla \cdot (\Pi\lambda\nabla T) \end{array} \right. \quad (3.8)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial C_{x,y,z}(r,t)}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \left(\frac{\partial}{\partial r} \left(D_{\text{эфф}} r^2 \frac{\partial C_{x,y,z}(r,t)}{\partial r} \right) \right) \end{array} \right. \quad (3.9)$$

где ρ – плотность смеси, кг/м³; μ – вязкость смеси, кг/(м·с) \vec{v} – вектор скорости движения смеси, м/с; T – температура смеси, К; p – давление, Па; Y_2 – массовая доля спирта, кг/кг; $C_{x,y,z}$ – массовая доля спирта внутри частиц в локальном объеме слоя с координатами (x, y, z) , кг/кг; $V_{\text{ч}}$ – объем одной частицы, м³; K – коэффициент характеризующий гидравлическое сопротивление слоя частиц, 1/м²; Π – порозность слоя частиц, м³/м³; $N_{\text{ч}}$ – содержание частиц в слое, 1/м³; ε – пористость частиц, м³/м³; $\rho_{\text{ч}}$ – плотность смеси внутри частиц, кг/м³; \vec{g} – ускорение свободного падения, м/с²; $D_{\text{эфф}}$ – эффективный коэффициент диффузии, м²/с; D_M – коэффициент молекулярной диффузии, м²/с; λ – коэффициент теплопроводности смеси, Вт/м·К; C_p – удельная теплоемкость смеси, Дж/кг·К; τ^{kl} – тензор вязких напряжений.

Начальные и граничные условия

В первую очередь необходимо задать начальные и граничные условия для двух расчетных областей с учетом только несущей фазы.

Перечень начальных условий:

$$\begin{aligned} \vec{v}(x, y, z, t)_{t=0} &= v_{\text{нач}} \\ \forall x, y, z \in \Theta Y_2(x, y, z, t)_{t=0} &= Y_{2\text{нач}\Theta} \\ \forall x, y, z \in \Omega Y_2(x, y, z, t)_{t=0} &= Y_{2\text{нач}\Omega} \\ T(x, y, z, t)_{t=0} &= T_{\text{нач}} \end{aligned} \quad (3.10)$$

Перечень граничных условий:

$$\begin{aligned}
 \vec{v}(x_{\text{ВХ}}, y_{\text{ВХ}}, z_{\text{ВХ}}, t) &= \vec{v}_0 \\
 \vec{v}(x_{\text{СТ}}, y_{\text{СТ}}, z_{\text{СТ}}, t) &= 0 \\
 \vec{v}(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Theta} &= \vec{v}(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Omega} \\
 Y_2(x_{\text{ВХ}}, y_{\text{ВХ}}, z_{\text{ВХ}}, t) &= 0 \\
 \nabla Y_2(x_{\text{СТ}}, y_{\text{СТ}}, z_{\text{СТ}}, t) &= 0 \\
 \nabla Y_2(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Theta} &= \nabla Y_2(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Omega} \\
 T(x_{\text{ВХ}}, y_{\text{ВХ}}, z_{\text{ВХ}}, t) &= T_0 \\
 T(x_{\text{СТ}}, y_{\text{СТ}}, z_{\text{СТ}}, t) &= T_{\text{СТ}} \\
 \nabla T(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Theta} &= \nabla T(x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma}, t)_{\forall x_{\Gamma}, y_{\Gamma}, z_{\Gamma} \in \Omega}
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

где индекс «ВХ» – соответствует значениям на входе в аппарат; «СТ» – значениям на стенке аппарата, «Г» – значениям на границе между расчетными областями.

Отдельно необходимо выделить начальные и граничные условия для уравнения диффузии Фика (3.9):

$$\begin{aligned}
 C_{x,y,z}(r, t)_{t=0} &= C_{\text{нач}} \\
 \frac{\partial C_{x,y,z}(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=0} &= 0 \\
 C_{x,y,z}(r, t)_{r=R} &= Y_2(x, y, z, t)
 \end{aligned} \tag{3.12}$$

где R – радиус частиц геля, м.

Конкретные значения начальных и граничных условий зависят от выбранных параметров процесса сверхкритической сушки и от загрузки аппарата.

Дополнительные соотношения

При решении системы уравнений используется уравнение состояния Пенга-Робинсона, которое подходит для реальных газов и их смесей:

$$P = \frac{RT}{v - b} - \frac{a}{v(v + b) + b(v - b)} \tag{3.13}$$

где v – молярный объем, м³/кмоль; R – универсальная газовая постоянная, Дж/(кмоль·К); a , b – эмпирические коэффициенты, зависящие от природы вещества.

Расчет эмпирических коэффициентов a и b осуществляется с использованием следующих уравнений:

$$a = \frac{0.457247R^2T_{кр}^2}{P_{кр}} \left\{ 1 + n \left[1 - \left(\frac{T}{T_{кр}} \right)^{0.5} \right] \right\}^2$$

$$n = 0.37464 + 1.54226\omega - 0.26992\omega^2$$

$$b = \frac{0.07780RT_{кр}}{P_{кр}},$$
(3.14)

где ω – ацентрический фактор смеси, $T_{кр}$ – псевдокритическая температура смеси, К; $P_{кр}$ – псевдокритическое давление смеси, Па.

Для расчета псевдокритических параметров смеси используются правила смешения Ван-Дер-Ваальса:

$$T_{кр} = \frac{\left(\frac{x_1 T_{кр1}}{P_{кр1}^2} + \frac{x_2 T_{кр2}}{P_{кр2}^2} \right)^2}{\frac{x_1 T_{кр1}}{P_{кр1}} + \frac{x_2 T_{кр2}}{P_{кр2}}}$$
(3.15)

$$P_{кр} = \frac{T_{кр}}{\frac{x_1 T_{кр1}}{P_{кр1}} + \frac{x_2 T_{кр2}}{P_{кр2}}},$$
(3.16)

где x_1 – мольная доля диоксида углерода, моль/моль; x_2 – мольная доля изопропилового спирта, моль/моль; $T_{кр1}$ – критическая температура диоксида углерода, К; $T_{кр2}$ – критическая температура изопропилового спирта, К; $P_{кр1}$ – критическое давление диоксида углерода, Па; $P_{кр2}$ – критическое давление изопропилового спирта, Па.

Вязкость смеси зависит от ее состава и рассчитывается по следующему уравнению:

$$\mu = Y_1\mu_1 + Y_2\mu_2,$$
(3.17)

где μ_1 – вязкость диоксида углерода, Дж/(кг·К); μ_2 – вязкость изопропилового спирта, Дж/кг·К; Y_1 – массовая доля диоксида углерода, кг/кг;

Удельная теплоемкость и теплопроводность смеси зависит от ее состава и рассчитывается по следующим уравнениям:

$$C_p = Y_1 C_{p,1} + Y_2 C_{p,2} \quad (3.18)$$

$$\lambda = Y_1 \lambda_1 + Y_2 \lambda_2, \quad (3.19)$$

где $C_{p,1}$ – удельная теплоемкость диоксида углерода, Дж/кг·К; $C_{p,2}$ – удельная теплоемкость изопропилового спирта, Дж/кг·К; λ_1 – удельная теплоемкость диоксида углерода, Дж/кг·К; λ_2 – удельная теплоемкость изопропилового спирта, Дж/кг·К.

В представленной математической модели диффузионный транспорт имеет место и в несущей фазе (область Θ и область Ω) и в дисперсной фазе (область Ω).

При расчете диффузионного транспорта в пределах несущей фазы (область Θ и область Ω) используется молекулярный коэффициент диффузии, который зависит от состава смеси «диоксид углерода – изопропиловый спирт». Для его расчета было использовано следующее уравнение:

$$D_m = D_{12}^{1-x_2} \cdot D_{21}^{x_2} \quad (3.20)$$

где x_2 – мольная доля изопропилового спирта, моль/моль; D_{12} – коэффициент молекулярной диффузии диоксида углерода в растворе изопропилового спирта, м²/с; D_{21} – коэффициент молекулярной диффузии изопропилового спирта в растворе диоксида углерода, м²/с. Вычисление коэффициента молекулярной диффузии диоксида углерода в растворе изопропилового спирта осуществляется с использованием уравнения Хи и Ю, а коэффициента молекулярной диффузии изопропилового спирта в растворе диоксида углерода – уравнение Тина-Калуса [69, 169].

При расчете массопереноса в пределах частиц дисперсной фазы используется эффективный коэффициент диффузии. Его расчет осуществляется с использованием коэффициента молекулярной диффузии

смеси «диоксид углерода – изопропиловый спирт», а также пористости высушиваемых частиц и извилистости пор, по следующему уравнению:

$$D_{эфф} = \frac{\varepsilon \cdot D_M}{\xi} \quad (3.21)$$

где ε – пористость высушиваемых частиц геля; ξ – извилистость пор высушиваемых частиц геля.

Для расчета влияния дисперсной фазы на гидродинамику движения несущей фазы в пределах слоя частиц необходимо определить коэффициент гидравлического сопротивления. Слой состоит из монодисперсных сферических частиц и в нем, как отмечено ранее, имеет место ламинарный режим течения жидкости, поэтому для расчета используется уравнение Козени-Кармана:

$$K = \frac{150 (1 - \Pi)^2}{\Phi d_{\text{ч}}^2 \Pi^3}, \quad (3.22)$$

где Φ – фактор сферичности (для сферических частиц $\Phi = 1$), $d_{\text{ч}}$ – диаметр частиц, м.

Численные методы решения дифференциальных уравнений модели

Решение системы дифференциальных уравнений математической модели осуществляется с использованием одного из численных методов вычислительной гидродинамики – метода конечных объемов (МКО). Данный метод реализован в программном пакете Ansys Fluent. МКО заключается в разделении исследуемой области на ячейки (расчетная сетка), дискретизации уравнений модели по полученным ячейкам, их линеаризации и решении полученной системы линейных уравнений численным методом Гаусса-Зейделя на каждом шаге по времени. Таким образом, в каждой ячейке расчетной сетки определяются значения искомых величин (давление, температура, скорость движения среды, ее состав), которые отражают состояние исследуемой системы. Результатом решения системы дифференциальных уравнений математической модели являются поля данных

величин в рамках произвольных граничных и начальных условий и их изменение во времени.

Для расчета массопереноса в дисперсной фазе, то есть внутри частиц, был создан дополнительный программный модуль. В рамках данного модуля осуществляется решение уравнения диффузии Фика (3.9) методом конечных разностей с применением неявной разностной схемы:

$$\begin{aligned} \frac{C_j^{n+1} - C_j^n}{\Delta t} = & \frac{D_{эффj}^{n+1} - D_{эффj-1}^{n+1}}{\Delta r} \cdot \frac{C_j^{n+1} - C_{j-1}^{n+1}}{\Delta r} + \\ & + \frac{2}{r_j} D_{эффj}^{n+1} \frac{C_j^{n+1} - C_{j-1}^{n+1}}{\Delta r} + D_{эффj}^{n+1} \frac{C_{j+1}^{n+1} - 2C_j^{n+1} + C_j^n}{\Delta r^2}. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Неявная разностная схема была выбрана так как она является абсолютно устойчивой. Полученная разностная схема решается методом прогонки.

Решение данного дифференциального уравнения получают на каждом итерационном шаге по времени в каждом локальном объеме слоя частиц.

3.5.2 Результаты моделирования процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия

Проверка математического описания проводится с использованием результатов экспериментального исследования процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия (раздел 3.2.2). Результатом является кривая кинетики процесса – изменение массы спирта внутри аппарата во времени. Представленные далее параметры процесса, прочие исходные данные и геометрия аппарата соответствуют указанному экспериментальному исследованию процесса сверхкритической сушки.

Построение геометрии аппарата

Решение уравнений математической модели осуществляется в рамках геометрии, которая соответствует аппарату для сверхкритической сушки (рисунок 2.2). Данная геометрия построена в программе DesignModeler, которая входит в программный пакет Ansys. Она приведена на рисунке 3.18 и представляет собой цилиндр диаметром 55 мм и длиной 104.6 мм, который

разделен на две части: верхнюю – свободный объем аппарата (область Θ) и нижнюю – слой частиц геля (область Ω). Слой частиц геля находится на решетке из перфорированного материала, поэтому частицы не соприкасаются со стенками аппарата. Предполагается, что частицы представляют собой шары диаметром 2.7 мм. Засыпка частиц свободная, поэтому принято, что порозность слоя составляет 0.4. Таким образом, объем нижней части аппарата (слоя частиц) при объеме частиц в 20 мл составляет 33.3 мл. Стрелками на рисунке 3.17 отмечено расположение двух входных и двух выходных патрубков, их диаметр составляет 2 мм.

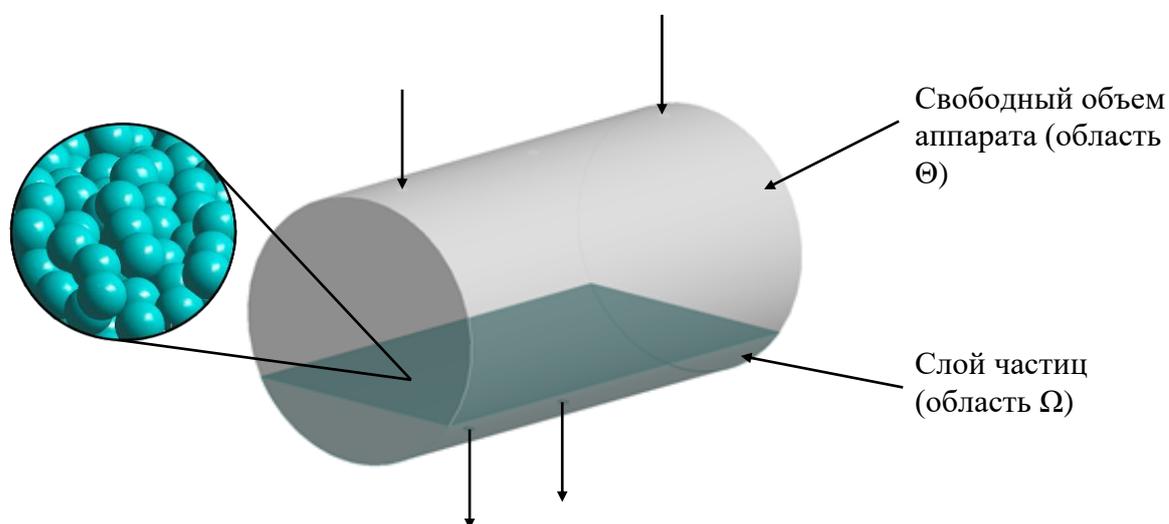


Рисунок 3.17 – Виртуальная геометрия аппарата для сверхкритической сушки

В полученной виртуальной геометрии аппарата сгенерирована расчетная сетка, состоящая из тетраэдрических ячеек. Проведена серия адаптаций расчетной сетки для достижения точности не более 1%. Полученная в результате расчетная сетка состоит из 530 217 ячеек.

Задание исходных данных для расчета

Параметры процесса сверхкритической сушки: расход диоксида углерода 100 н.л./ч, давление 120 атм и температура 40°C. В таблице 3.3 приведены физико-химические свойства, которые соответствуют приведенным параметрам процесса.

Таблица 3.3

Физико-химические свойства при температуре 40°C и давлении 120 атм

Показатель	Единицы измерения	Значение	
		Изопропиловый спирт	Диоксид углерода
Коэффициент теплопроводности	Вт/м·К	0.182	0.079
Удельная теплоемкость	Дж/кг·К	2470	3150
Вязкость	кг/м·с	0.0012	0.00005

Граничное условие по скорости на вход в аппарат при указанных параметрах процесса: $\vec{v}_0 = 0.013$ м/с.

Как отмечено в описании экспериментального исследования совмещенного процесса замены растворителя и сверхкритической сушки (раздел 3.4.1), масса спирта внутри частиц до начала процесса сверхкритической сушки составляет 17 г. В ходе экспериментального исследования аппарат после набора давления дополнительно выдерживался в течение 20 минут. Диоксид углерода быстро проникает в пористое тело, что показано в других работах [79]. Таким образом, предполагается что перед началом сверхкритической сушки внутри аппарата достигнуто равновесие. На основании данного предположения рассчитывается начальное условие по составу системы как в несущей, так и в дисперсной фазе: $Y_{2_{нач\phi}} = 0.101$ кг/кг, $Y_{2_{нач\Omega}} = 0.101$ кг/кг, $C_{нач} = 0.101$ кг/кг.

Коэффициент молекулярной диффузии диоксида углерода в растворе изопропилового спирта при параметрах процесса: $D_{12} = 2.37 \cdot 10^{-9}$ м²/с. Коэффициент молекулярной диффузии изопропилового спирта в растворе диоксида углерода при параметрах процесса: $D_{21} = 2.83 \cdot 10^{-8}$ м²/с. Эффективный коэффициент диффузии внутри частиц дисперсной фазы, например, в начальный момент времени при концентрации 0.101 кг/кг: $D_{\phi\phi} = 8.57 \cdot 10^{-10}$ м²/с.

Гидравлическое сопротивление слоя частиц порозностью 0.4 с диаметром частиц 2.7 мм: $K = 115740741 \text{ 1/м}^2$.

Результаты расчета

В ходе расчета уравнений модели определялось состояние исследуемой системы в каждый момент времени. Результатами расчета являются поля давления, векторов скорости движения среды, температуры, состава, физико-химических свойств системы и их изменение во времени в рамках виртуальной геометрии. На рисунках 3.18 – 3.19 представлен один из полученных результатов, а именно эпюры состава системы внутри аппарата в различные моменты времени. Красным цветом на полученных эпюрах указаны области с максимальным содержанием изопропилового спирта, а синим – с минимальным. Слой частиц расположен на перфорированной решетке, поэтому в нижней части эпюр состава системы имеется узкая область, которая также относится к свободному объему аппарата. В ней имеет место конвективный транспорт, поэтому изопропиловый спирт быстро вымывается.

Как отмечалось ранее (раздел 3.3), центральный входной патрубок в аппарате используется только для подачи изопропилового спирта на этапе замены растворителя. Из-за использования только двух входных патрубков для подачи диоксида углерода вместо возможных трех, в центральной верхней части аппарата имеет место застойная зона, которая негативно сказывается на скорости процесса сушки. Один из верхних патрубков аппарата используется для подачи изопропилового спирта на стадии замены растворителя. Уменьшение указанной застойной зоны может быть достигнуто путем увеличения расхода диоксида углерода через аппарат.

Через 6 часов процесса, в соответствии с результатом расчета, остаточное масса изопропилового спирта в аппарате составляет 0.32 г. Причем, основная часть спирта содержится внутри частиц.

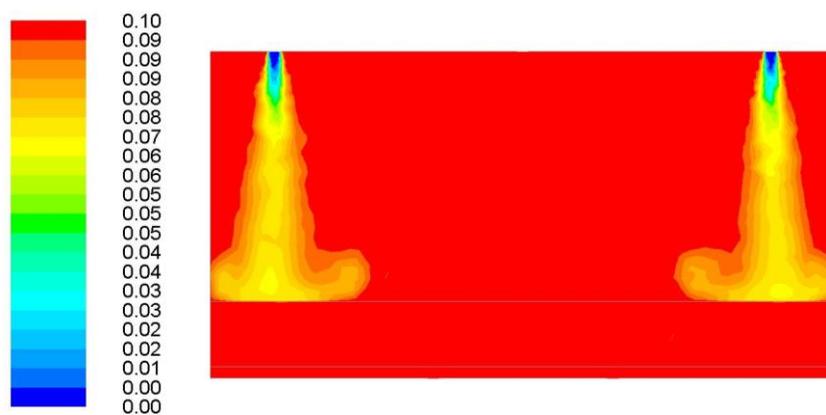
Для пересчета данной массы в остаточное содержание спирта в частицах аэрогеля можно воспользоваться следующим уравнением:

$$w\% = \frac{m_2}{V_a \cdot \rho_a + m_2} \times 100\%, \quad (3.24)$$

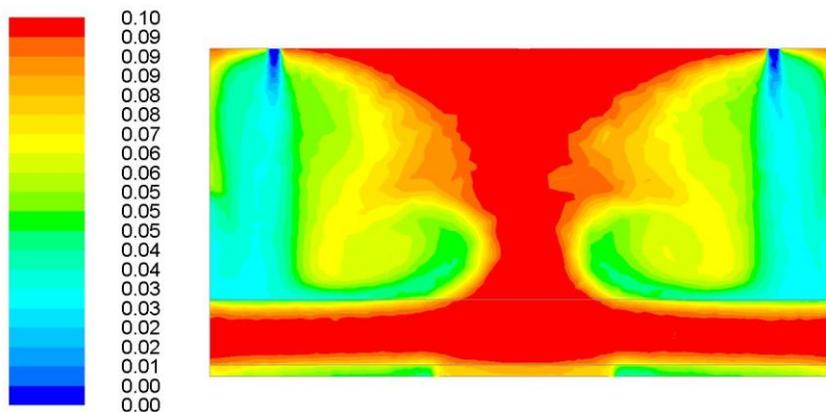
где ρ_a – плотность аэрогеля, кг/м³; V_a – загрузка аппарата, м³; m_2 – масса спирта внутри частиц аэрогеля, кг.

Таким образом, содержание изопропилового спирта в частицах аэрогеля составляет 5.1 %. Частицы аэрогеля на основе альгината натрия с таким содержанием изопропилового спирта можно считать высушенным, что подтверждается экспериментальными данными по кинетике процесса сверхкритической сушки (раздел 3.4.2).

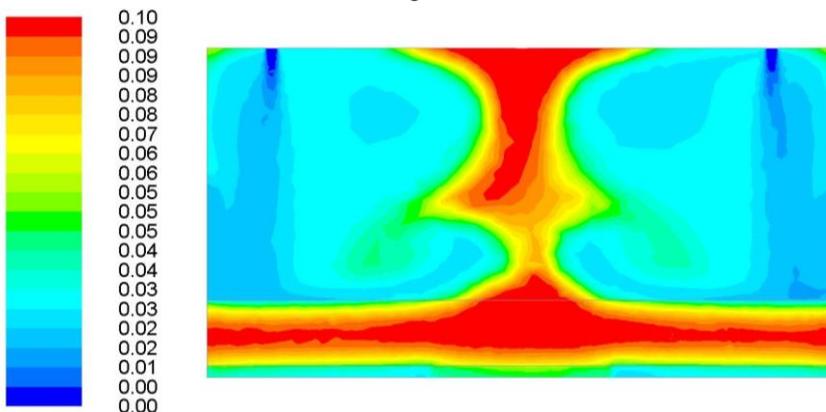
Для количественной оценки результатов расчета получена расчетная кривая кинетики процесса сверхкритической сушки. Данная кривая отражает изменение массы спирта внутри всего аппарата во времени. Масса спирта рассчитывалась путем интегрирования произведения плотности и массовой доли изопропилового спирта по свободному объему аппарата и по слою частиц как для несущей, так и для дисперсной фазы на каждом шаге по времени. Полученная расчетная кривая и экспериментальные данные кинетики процесса сверхкритической сушки частиц геля представлены на рисунке 3.20.



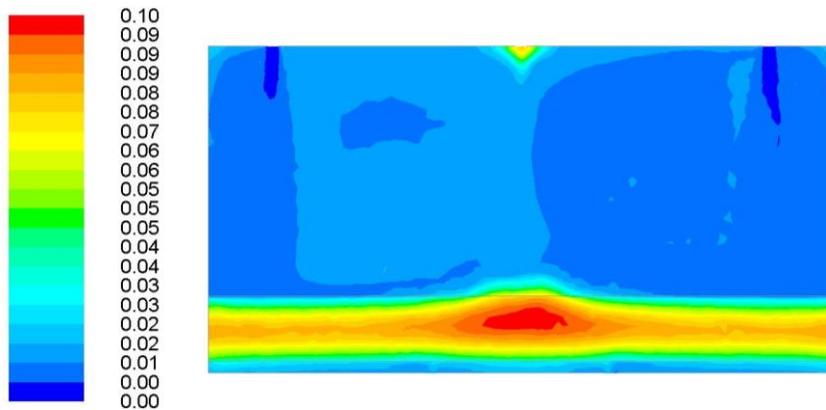
а



б



в



г

Рисунок 3.18 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области:
 а) при $\tau = 0.00$ ч, б) при $\tau = 0.50$ ч, в) при $\tau = 1.00$ ч, г) при $\tau = 2.00$ ч

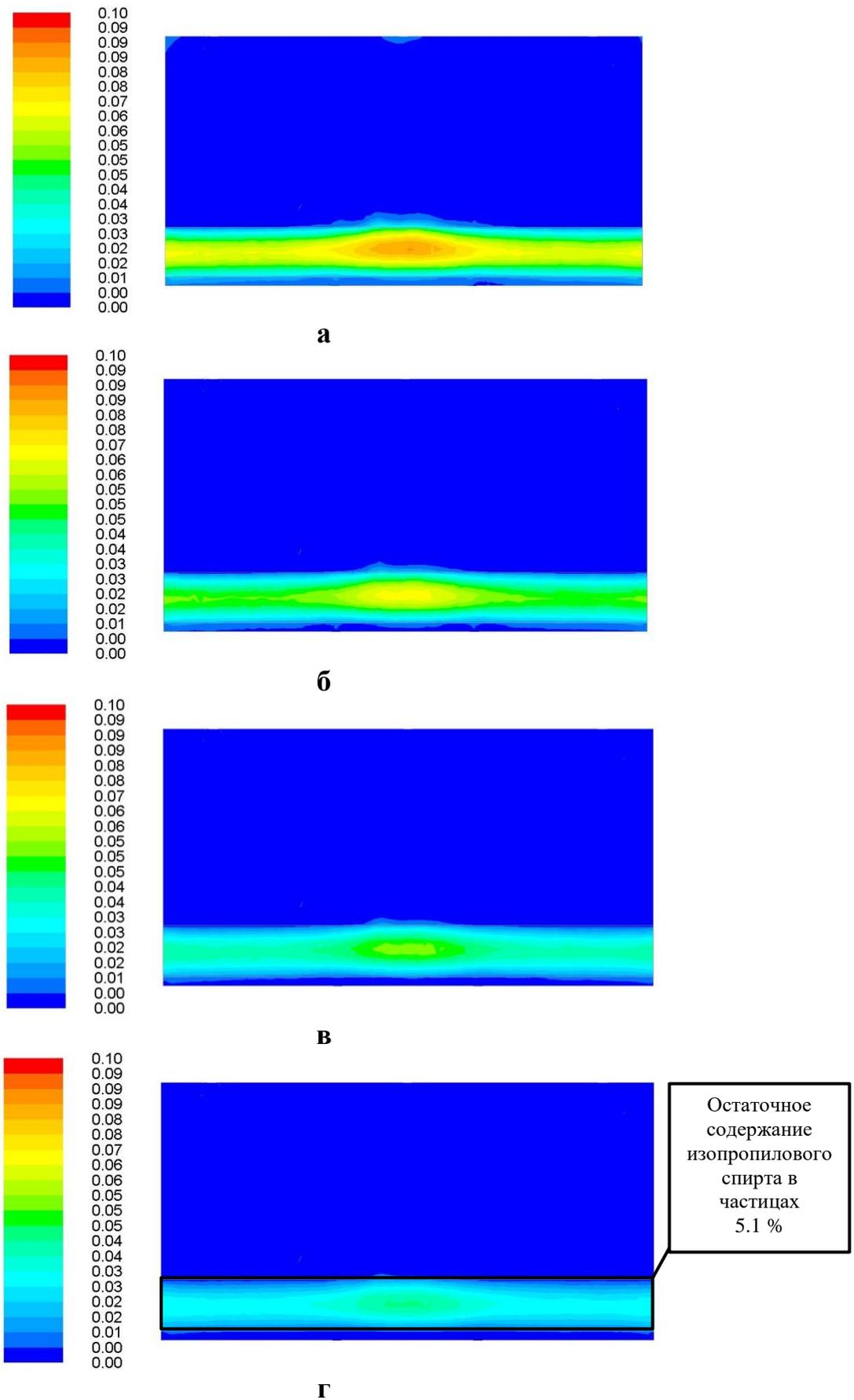


Рисунок 3.19 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области:

а) при $\tau = 3.00$ ч, б) при $\tau = 4.00$ ч, в) при $\tau = 5.00$ ч, г) при $\tau = 6.00$ ч

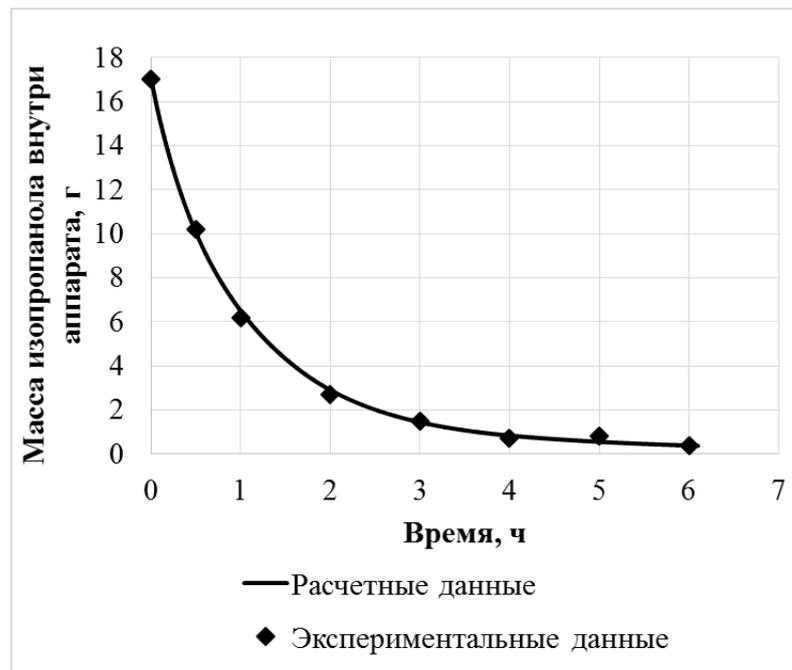


Рисунок 3.20 – Расчетная кривая и экспериментальные данные кинетики процесса сверхкритической сушки

Относительная ошибка расчета по сравнению с экспериментальными данными кинетики процесса составила 8.8 %.

В соответствии с полученными результатами по изменению эпюры массовой доли изопренолового спирта во времени может быть рекомендовано увеличение расхода диоксида углерода через аппарат. Данная рекомендация связана с тем, что в верхней части аппарата легко выделить застойную зону в течение первого часа процесса сушки. Именно на этом начальном этапе процесса в аппарате преобладает конвективный транспорт, интенсивность которого зависит от расхода диоксида углерода через аппарат. Для выбора наиболее эффективного расхода диоксида углерода необходимы дополнительные исследования с применением предложенной математической модели.

Полученные результаты демонстрируют, что математическое описание может быть использовано для предсказания хода процесса сверхкритической сушки. Они позволяют исследовать состояние системы в каждой точке рассматриваемой геометрии, определять ее состав, скорость движения, давление, температуру, физико-химические свойства. Математическое

описание может быть использовано для расчета процесса сверхкритической сушки в широких пределах внешних параметров и для разнообразных конфигураций геометрии аппарата.

3.5.3 Исследование влияние расхода диоксида углерода и размера частиц на ход процесса сверхкритической сушки частиц геля на основе альгината натрия

Процесс сверхкритической сушки является периодическим, сложным в реализации, трудо- и энергозатратным. Поэтому актуальной является задача снижения времени этого процесса и установление зависимости этого времени от параметров его проведения. Как уже отмечалось выше, на начальном этапе сверхкритической сушки конвективный транспорт в свободном объеме аппарата вносит значительный вклад в ход процесса. Очевидный способ интенсификации конвективного транспорта – увеличение расхода диоксида углерода через аппарат. Применение такого способа позволит ускорить вытеснение спирта из аппарата.

Другой важный параметр, который оказывает значительное влияние на время сверхкритической сушки частиц геля – размер соответствующих частиц. Диффузия спирта внутри частиц геля является лимитирующим процессом и время, необходимое на диффузию, зависит от линейного размера высушиваемого тела.

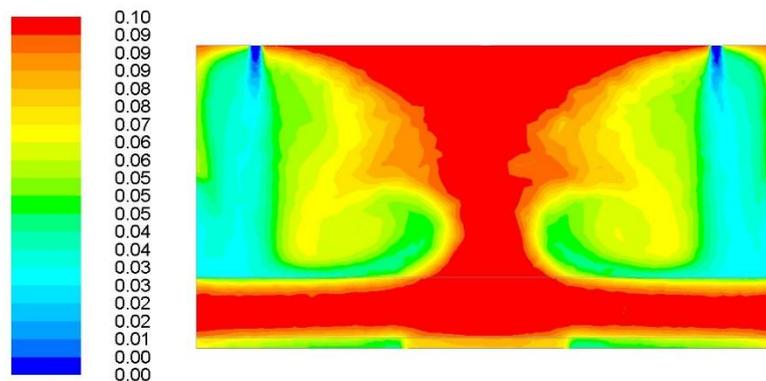
В рамках данной работы исследовалось влияние расхода диоксида углерода на время процесса сверхкритической сушки при двух различных размерах высушиваемых частиц. Расход варьировался в пределах от 100 до 300 н.л./ч, а диаметр частиц составил 2.7 мм и 0.2 мм. Такие размеры соответствуют частицам аэрогеля на основе альгината натрия, которые получены капельным и масляно-эмульсионным методами.

Геометрия аппарата и прочие параметры процесса, а также начальные и граничные условия определяются аналогично разделу 3.5.2. Загрузка аппарата вне зависимости от размера частиц составляет 20 мл, а порозность слоя 0.4.

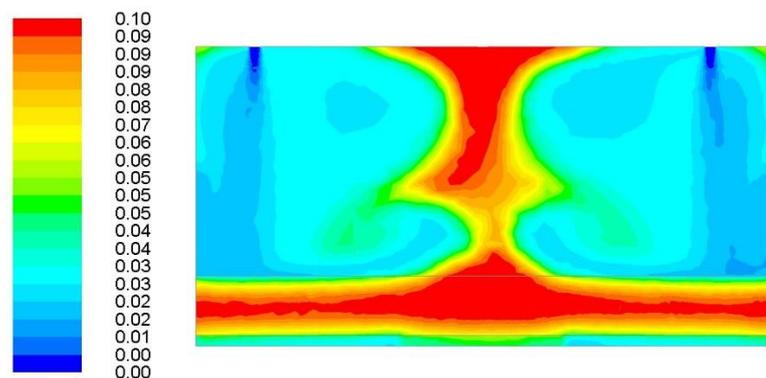
Для качественной оценки результатов расчета на рисунках 3.21 – 3.24, для примера, представлены эпюры массовой доли изопропилового спирта в различные моменты времени при минимальном и максимальном расходах диоксида углерода.

Для количественной оценки результатов по итогам каждого расчета строилась кривая кинетики процесса, которая отражает изменение содержания спирта внутри высушиваемых частиц геля. В данной части работы кинетика процесса определялась по изменению содержания изопропилового спирта в высушиваемом материале (в частицах). Для получения этих данных на каждом шаге по времени определялась масса спирта внутри частиц геля путем расчета интеграла произведения плотности смеси и массовой доли спирта по объему частицы в каждом локальном объеме слоя частиц с последующим суммированием полученных данных. Содержание спирта в частицах определялось по формуле (3.12).

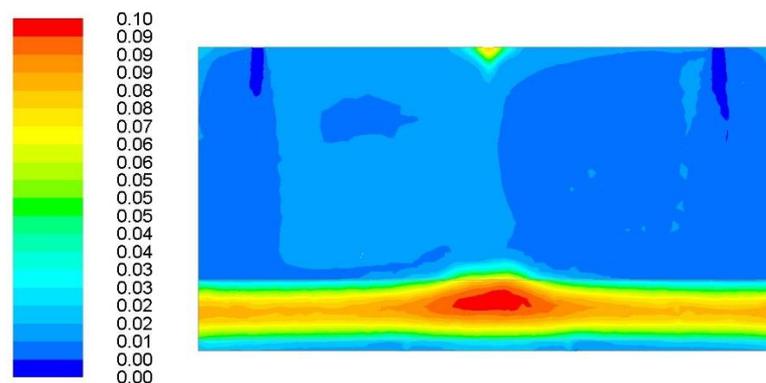
Полученные таким образом расчетные кривые кинетики процесса сверхкритической сушки при изменении расхода от 100 до 300 н.л./ч для диаметра частиц 2.7 мм представлены на рисунке 3.25, а для размера частиц 0.2 мм – на рисунке 3.26.



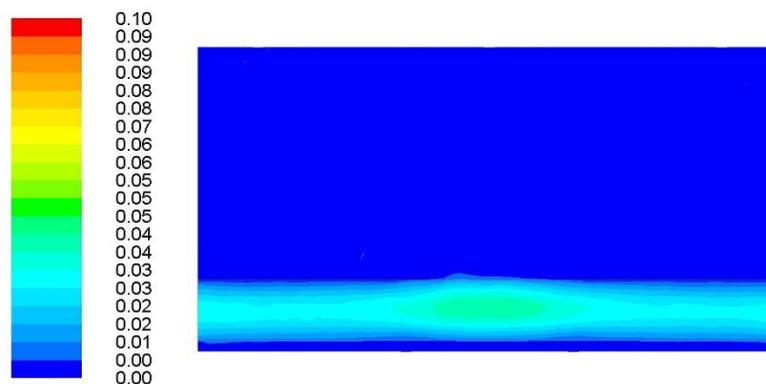
а



б



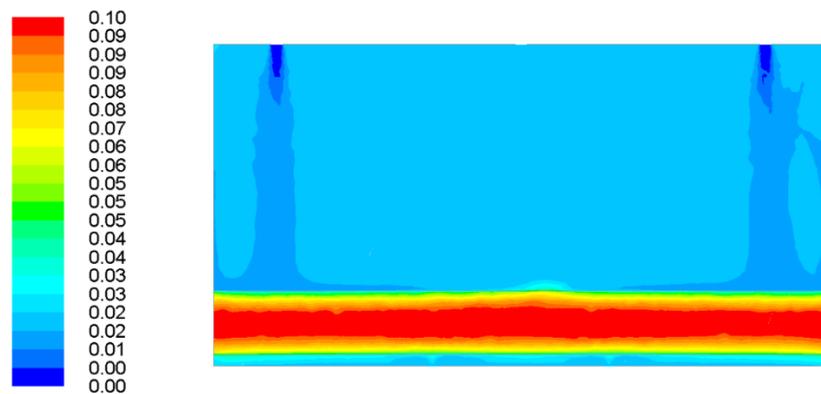
в



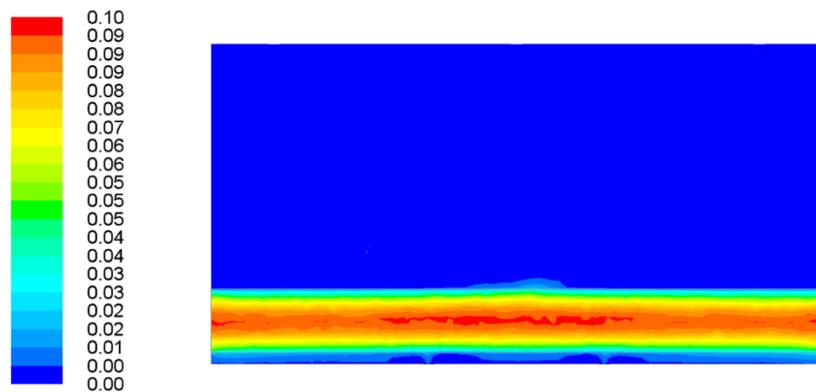
г

Рисунок 3.21 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области (расход 100 н.л./ч, размер частиц слоя 2.7 мм) в различные моменты времени:

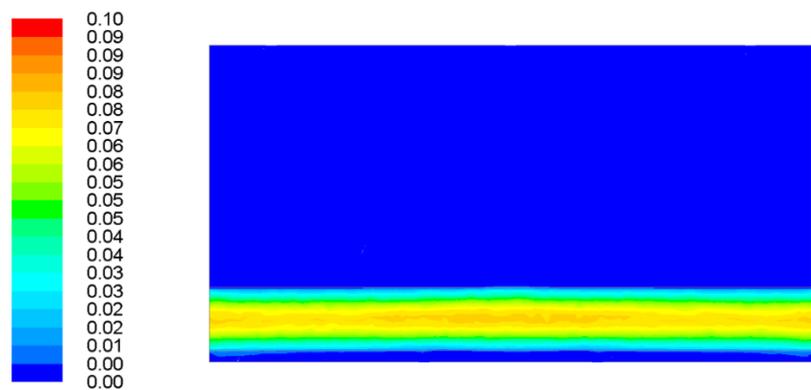
а) $\tau = 0.50$ ч, б) $\tau = 1.00$ ч, в) $\tau = 2.00$ ч, г) $\tau = 6.10$ ч



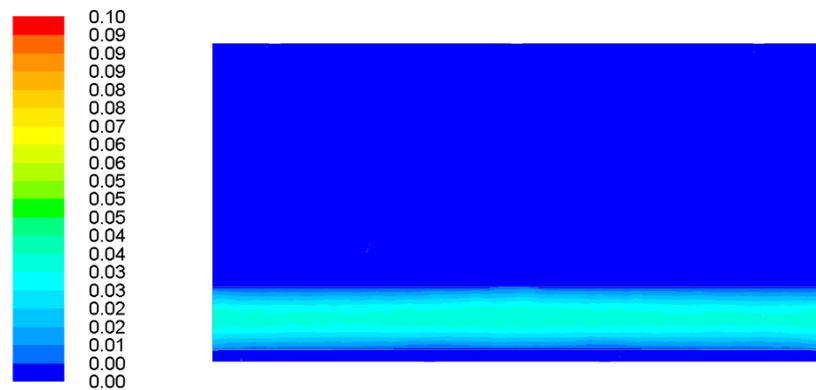
а



б



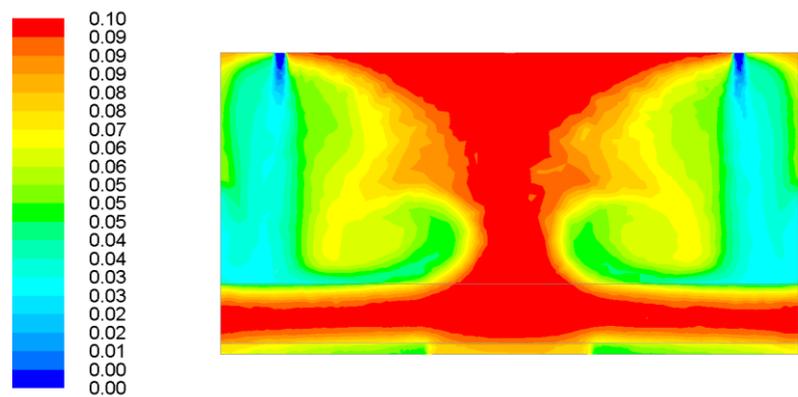
в



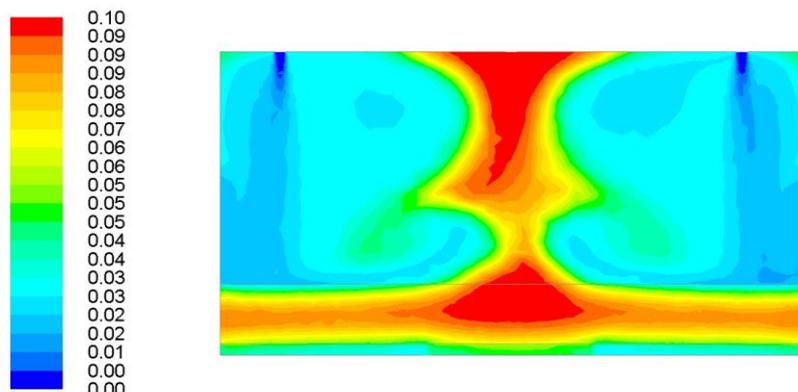
г

Рисунок 3.22 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области (расход 300 н.л./ч, размер частиц слоя 2.7 мм) в различные моменты времени:

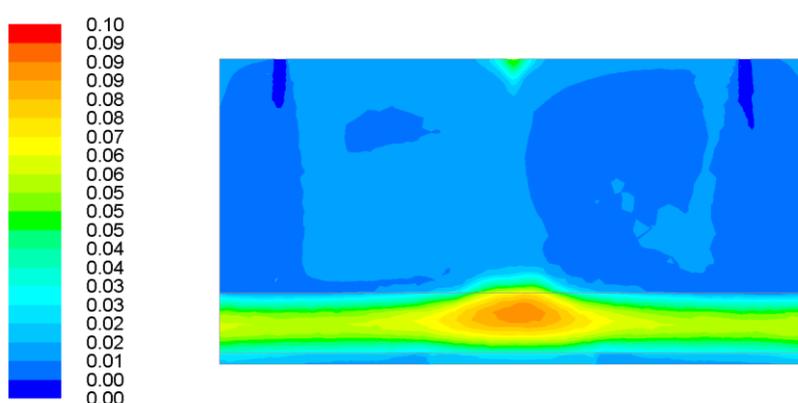
а) $\tau = 0.50$ ч, б) $\tau = 1.00$ ч, в) $\tau = 2.00$ ч, г) $\tau = 4.75$ ч



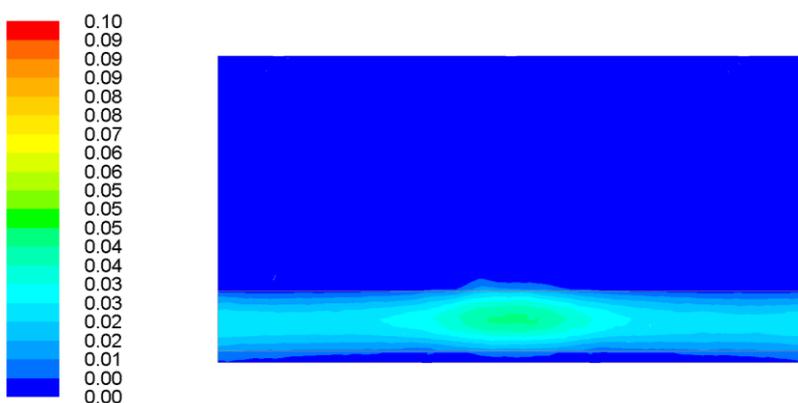
а



б



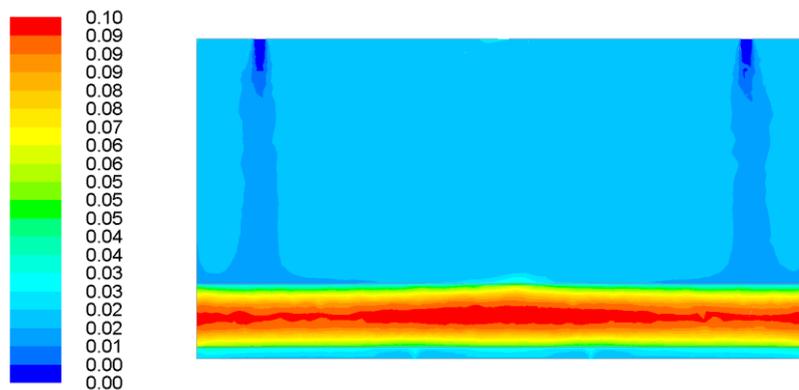
в



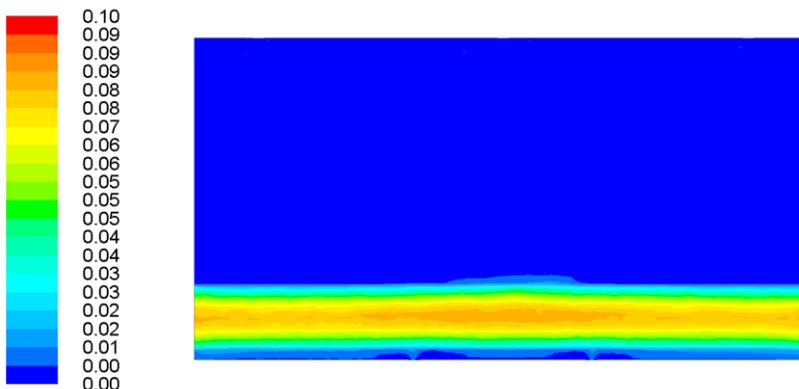
г

Рисунок 3.23 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области (расход 100 н.л./ч, размер частиц слоя 0.2 мм) в различные моменты времени:

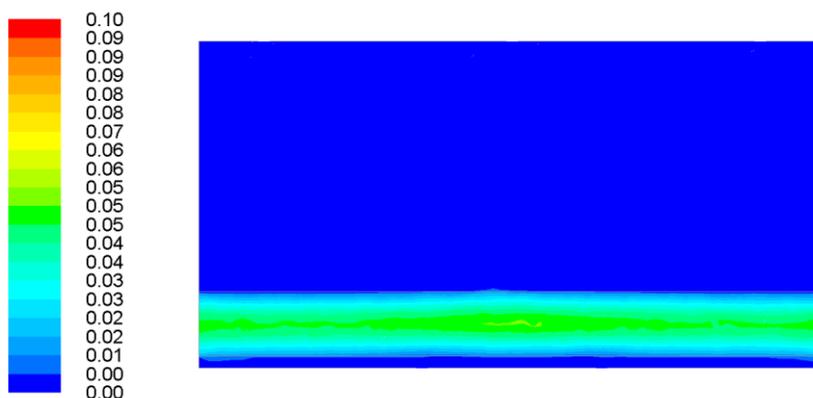
а) $\tau = 0.50$ ч, б) $\tau = 1.00$ ч, в) $\tau = 2.00$ ч, г) $\tau = 3.87$ ч



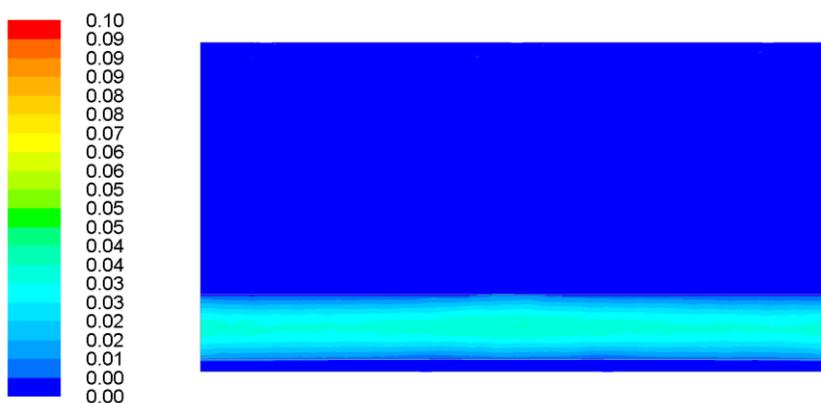
а



б



в



г

Рисунок 3.24 – Эпюры массовой доли изопропилового спирта по сечению расчетной области (расход 300 н.л./ч, размер частиц слоя 0.2 мм) в различные моменты времени:

а) $\tau = 0.50$ ч, б) $\tau = 1.00$ ч, в) $\tau = 2.00$ ч, г) $\tau = 2.63$ ч

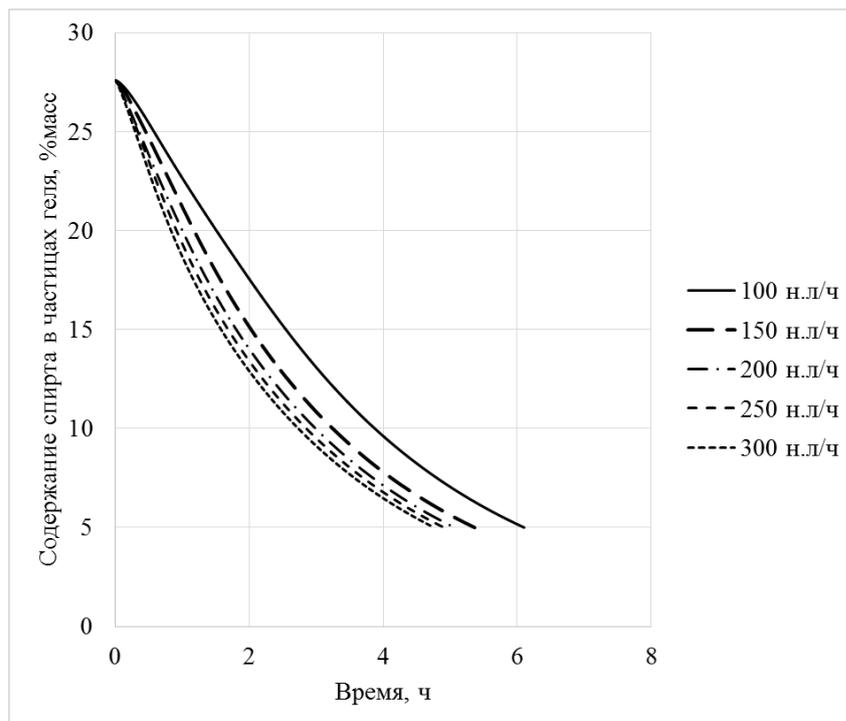


Рисунок 3.25 – Расчетные кривые кинетики процесса сверхкритической сушки для размера частиц 2.7 мм при различном расходе диоксида углерода

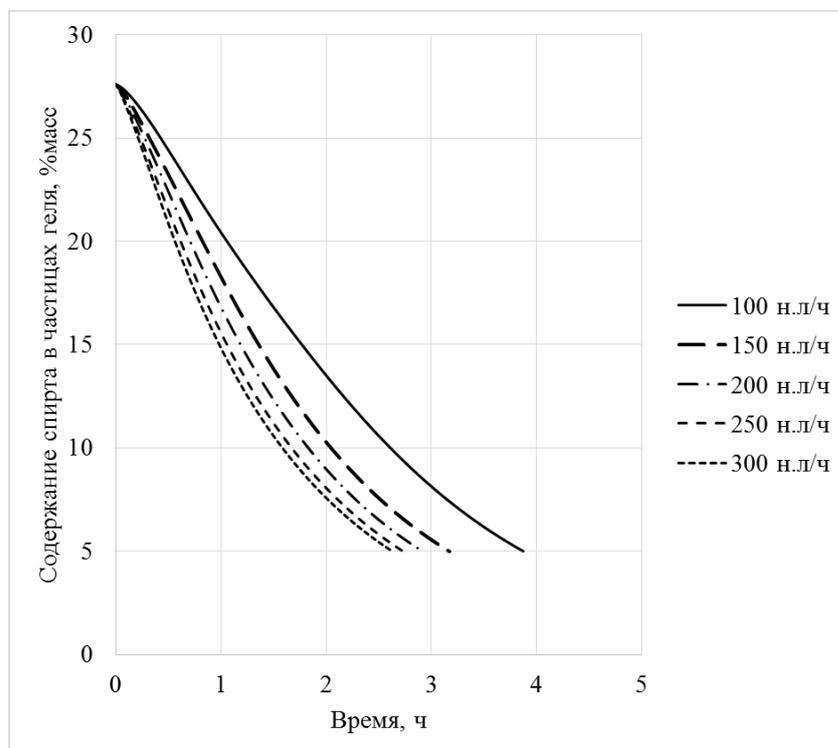


Рисунок 3.26 – Расчетные кривые кинетики процесса сверхкритической сушки для размера частиц 0.2 мм при различном расходе диоксида углерода

Полученные данные демонстрируют, что с увеличением расхода диоксида углерода происходит интенсификация конвективного транспорта. Значительно снижается влияние застойной зоны, которая возникает из-за неиспользуемого центрального входного патрубка. Чтобы найти наиболее эффективный расход диоксида углерода для каждого размера высушиваемых частиц необходимо на основании полученных данных определить время процесса.

Кривые кинетики сверхкритической сушки были использованы для определения времени, которое необходимо на проведение процесса сверхкритической сушки. Принято, что при достижении содержания спирта внутри частиц 5% процесс сверхкритической сушки считается окончанным. Важно отметить, что данное время включает в себя только этапы вытеснение изопропилового спирта из свободного объема аппарата и диффузионного замещения изопропилового спирта внутри частиц геля. Не учитывается время, которое необходимо на процедуры загрузки/разгрузки, набора и сброса давления. Полученное расчетное время процесса сверхкритической сушки при различных расходах диоксида углерода для различного размера высушиваемых частиц геля представлено на рисунке 3.27 и 3.28.



Рисунок 3.27 – Время процесса сверхкритической сушки частиц диаметром 2.7 мм при различном расходе диоксида углерода



Рисунок 3.28 – Время процесса сверхкритической сушки частиц диаметром 0.2 мм при различном расходе диоксида углерода

С увеличением расхода диоксида углерода от 100 до 300 н.л./ч при высушивании частиц диаметром 2.7 мм происходит снижение времени сушки с 6.1 до 4.75 часов. С увеличением расхода диоксида углерода от 100 до 300 н.л./ч при высушивании частиц диаметром 0.2 мм наблюдается аналогичная зависимость времени процесса от расхода. Время снижается с 3.87 до 2.63 часов.

Для выбора расхода диоксида углерода при высушивании частиц различного размера необходимо определить один из важнейших показателей экономической эффективности – себестоимость получаемого материала. Данный показатель определяется для используемой в работе экспериментальной установки. Себестоимость определяется только с учетом затрат на проведение процесса сверхкритической сушки. Капитальные затраты и затраты на амортизацию не учитываются. Себестоимость измеряется в условных единицах (у.е.). Все величины определяются из расчета на год или на один литр получаемого аэрогеля. Рабочее время установки: 8 часов в день. По окончании рабочего дня процесс может быть приостановлен без изменения характеристик получаемого материала.

Для расчета себестоимости используется следующее уравнение:

$$s = \frac{1}{B} (S_{\text{ДУ}} + S_{\text{э}} + S_{\text{зп}}), \quad (3.25)$$

где $S_{\text{ДУ}}$ – затраты на диоксид углерода, у.е./год; $S_{\text{э}}$ – затраты на электроэнергию, у.е./год; $S_{\text{зп}}$ – затраты на оплату труда, у.е./год; B – производительность установки, л/год;

Величина, которая используется при расчете всех составляющих затрат – это число циклов сверхкритической сушки за один год. Она рассчитывается по следующему соотношению:

$$N = \frac{\tau_{\text{общ}}}{\tau + \tau_{\text{п}}}, \quad (3.26)$$

где $\tau_{\text{общ}}$ – общее рабочее время в течение одного года, ч/год; τ – время сверхкритической сушки, ч, $\tau_{\text{п}}$ – время, необходимое на подготовку установки, загрузку/разгрузку аппарата (составляет 1 час), ч.

Затраты на диоксид углерода определяются с учетом стоимости диоксида углерода (21 у.е./кг) и его расхода через аппарат в ходе процесса сушки по следующему уравнению:

$$S_{\text{ДУ}} = a_{\text{ДУ}} \cdot G \cdot \tau \cdot N, \quad (3.27)$$

где $a_{\text{ДУ}}$ – цена диоксида углерода, у.е./кг; G – расход диоксида углерода, кг/ч.

Затраты на электроэнергию состоят из затрат на перекачивание диоксида углерода (поршневой насос), затрат на охлаждение конденсора и затрат на обогрев термостата (схема на рисунке 3.12).

Полезная мощность насоса:

$$N_{\text{п}} = \rho_{\text{ДУ}} \cdot g \cdot G \cdot H, \quad (3.28)$$

$$H = (p_2 - p_1) / \rho_{\text{ДУ}} g + H_{\text{г}},$$

где $\rho_{\text{ДУ}}$ – плотность диоксида углерода при параметрах процесса ($P = 120$ атм, $T = 40$ °C), кг/м³; g – ускорение свободного падения, м/с²; H – создаваемый напор, м; p_1 – давление в баллоне с диоксидом углерода, Па; p_2 – давление в аппарате, Па; $H_{\text{г}}$ – геометрическая высота подъема перекачиваемой среды, м.

КПД насоса составляет 0.7.

Полезная мощность теплового потока необходимого при охлаждении в конденсоре и подогреве в термостате определяется с использованием теплоемкости диоксида углерода при условиях процесса, массового расхода (G) диоксида углерода через аппарат. Температура диоксида углерода в баллоне 25 °С, после конденсора 5 °С, после термостата 40 °С. КПД конденсора и термостата приняты равными 0.5.

Затраты на электроснабжение насоса, конденсора и термостата:

$$S_{\text{э}} = \left(N_{\text{п}}/\eta_{\text{н}} + \left(Q_{\text{к}}/\eta_{\text{к}} + Q_{\text{т}}/\eta_{\text{т}} \right) \right) \cdot \tau \cdot a_{\text{э}} \cdot N, \quad (3.29)$$

где $Q_{\text{к}}$ – мощность теплового потока на охлаждение, Вт; $Q_{\text{т}}$ – мощность теплового потока на обогрев, Вт; $a_{\text{э}}$ – цена электроэнергии, у.е./Вт·ч; $\eta_{\text{н}}$, $\eta_{\text{к}}$, $\eta_{\text{т}}$ – КПД насоса, конденсора и термостата соответственно.

Расчета затрат на оплату труда осуществляется с использованием средней заработной платы по г. Москве.

Расчет производительности установки осуществляется по следующей формуле:

$$B = N \cdot V_{\text{а}}, \quad (3.30)$$

где $V_{\text{а}}$ – объем аэрогеля получаемый за один цикл сушки или загрузка аппарата (0.02 л).

Очевидно, что себестоимость получаемого материала будет иметь более сложную зависимость от выбранного расхода диоксида углерода. Затраты на диоксид углерода растут с увеличением расхода. Затраты на электроэнергию могут как расти с увеличением расхода, так и снижаться, потому что снижается время процесса сверхкритической сушки. Затраты на оплату труда снижаются, так как увеличивается производительность установки. Далее на рисунках 3.29 и 3.30 представлены себестоимости получаемого материала при использовании различного расхода диоксида углерода и высушивании частиц различного размера.



Рисунок 3.29 – Себестоимость аэрогеля в форме части диаметром 2.7 мм получаемых на установке для сверхкритической сушки при различном расходе диоксида углерода



Рисунок 3.30 – Себестоимость аэрогеля в форме части диаметром 0.2 мм получаемых на установке для сверхкритической сушки при различном расходе диоксида углерода

Как видно из полученных данных, себестоимость получения частиц диаметром 2.7 мм при различных расходах выше, чем частиц диаметром 0.2 мм. При высушивании частиц диаметром 2.7 мм, наименьшая себестоимость аэрогелей может быть получена с использованием расхода диоксида углерода 200 н.л./ч. При высушивании частиц диаметром 0.2 мм, наименьшая

себестоимость аэрогелей может быть получена с использованием расхода диоксида углерода 150 н.л./ч. Именно такой расход диоксида углерода можно рекомендовать для проведения процесса сушки частиц геля на основе альгината натрия различного диаметра на представленной в работе установке.

В главе теоретически и экспериментально исследованы совмещенные процессы замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода и сверхкритической сушки.

В первую очередь исследован этап замены растворителя. Показано, что использование способа замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода дает значительное снижение времени при сравнении со способом замены растворителя при нормальных условиях. Теоретически исследованы свойства трехкомпонентной системы «диоксид углерода – вода – изопропиловый спирт». Результаты исследования послужили отправной точкой для выбора параметров ведения процесса замены растворителя под давлением в среде диоксида углерода.

Выбранные параметры ведения процесса замены растворителя под давлением использованы для реализации совмещения процессов замены и сверхкритической сушки в одном аппарате. Получены экспериментальные данные по изменению состава системы внутри частиц геля на стадии замены растворителя под давлением и данные о кинетике процесса сверхкритической сушки.

Результаты экспериментального исследования кинетики процесса сверхкритической сушки, полученные в рамках исследование совмещенных процессов замены и сушки, были использованы для подтверждения адекватности математической модели кинетики процесса сверхкритической сушки частиц геля. Проведены расчеты с использованием математической модели, выявлены зависимости параметров ведения процесса сверхкритической сушки при различном размере частиц.

Глава 4. Исследование процесса сверхкритической адсорбции активных фармацевтических ингредиентов в частицы аэрогеля на основе альгината натрия

Процесс сверхкритической адсорбции включает в себя множество разнообразных явлений: растворение активного вещества в сверхкритическом флюиде, его диффузия внутрь аэрогеля, адсорбция на внутреннюю поверхность. Наиболее значимое влияние на предельную равновесную величину адсорбции может оказывать растворимость активного вещества в сверхкритическом флюиде и величина его взаимодействия с внутренней поверхностью аэрогеля. При этом растворимость значительно зависит от внешних параметров, а величина взаимодействия определяется природой используемых веществ. Таким образом, важно установить зависимость равновесной величины адсорбции от внешних параметров, соответствующей растворимости и величины взаимодействия.

Расчет процесса сверхкритической адсорбции может осуществляться с использованием разнообразных уравнений. До конца не ясен механизм сверхкритической адсорбции внутри аэрогеля. Может иметь место мономолекулярная, полимолекулярная адсорбция или капиллярная конденсация. Для упрощения выбора уравнений могут быть использованы расчетные данные о доле заполнения адсорбционного слоя или числе адсорбционных слоев, а также изотермы адсорбции.

Данная глава посвящена развитию теории процесса сверхкритической адсорбции с применением как экспериментальных, так и расчетных методов.

В роли сверхкритического флюида в рамках работы используется диоксид углерода. Поскольку он обладает сравнительно низкими критическими параметрами ($P_k = 72.9$ атм, $T_k = 31^\circ\text{C}$), то это позволяет использовать его при работе с термически не стабильными активными веществами.

4.1 Экспериментальное исследование процесса сверхкритической адсорбции: влияние внешних параметров на величину массовой загрузки при получении композиций «аэрогель – активное вещество»

Процесс сверхкритической адсорбции проводится в аппаратах высокого давления в среде сверхкритического диоксида углерода. Диоксид углерода выступает в роли растворителя активного вещества, которое после растворения диффундирует в поры аэрогеля и адсорбируется на их внутренней поверхности. Данный процесс является периодическим и ведется до тех пор, пока не установится равновесие внутри аппарата между твердым активным веществом, а также активным веществом в растворенном и адсорбированном состояниях.

Далее исследуется влияние внешних параметров и свойств используемых активных веществ на равновесную величину массовой загрузки. Исследование проводится на примере сверхкритической адсорбции различных активных веществ, используемых в фармацевтической промышленности, в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, полученных капельным методом (описание приведено в главе 2 диссертационной работы). Кинетика процесса в рамках данной работы не изучается.

4.1.1 Физико-химические свойства активных веществ, используемых для проведения процесса сверхкритической адсорбции

Для исследования процесса сверхкритической адсорбции в частицы аэрогеля на основе альгината натрия было выбрано три модельных активных вещества: кетопрофен, нимесулид и лоратадин. Перечисленные вещества являются лекарственными средствами, входящими в состав соответствующих лекарственных препаратов. Выбор данных веществ обусловлен тем, что они растворимы в сверхкритическом диоксиде углерода. Для подтверждения их растворимости по каждому веществу приводятся соответствующие данные.

Кетопрофен

Кетопрофен – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Структура молекулы кетопрофена представлена на рисунке 4.1.

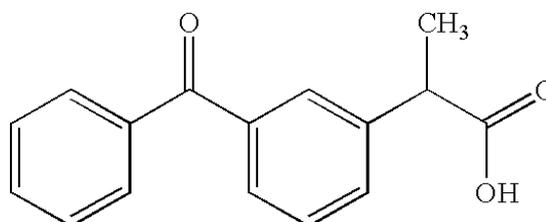


Рисунок 4.1 – Структурная формула кетопрофена

Химическое название: 2-(3-бензоилфенил) пропановая кислота.

Физико-химические свойства: белый или почти белый мелкозернистый или гранулированный порошок, без запаха, практически нерастворим в воде, легко растворим в органических растворителях.

Данные о растворимости кетопрофена в сверхкритическом диоксиде углерода при различных температуре и давлении представлены на рисунке 4.2. и в таблице 4.1 [170]. Здесь и далее, величина y – молярная доля (отношение количества молей вещества к количеству молей смеси в среде сверхкритического флюида).

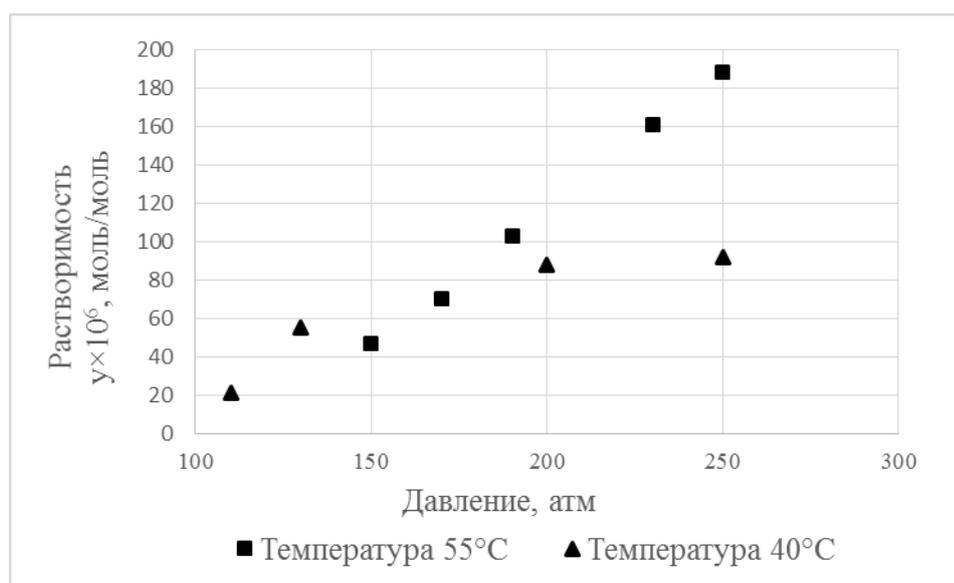


Рисунок 4.2 – Данные о растворимости кетопрофена при различных температурах и давлениях

Данные о растворимости кетопрофена в сверхкритическом диоксиде углерода при различных температурах и давлениях

Температура, °С	Давление Р, атм	Растворимость, $y \times 10^6$ моль/моль
40	110	21.2
	130	55.2
	200	87.8
	250	91.5
55	150	46.6
	170	70.3
	190	103.0
	230	161.0
	250	188.0

Анализируя полученные справочные данные, можно выявить зависимость величины растворимости от внешних параметров. При увеличении давления растворимость увеличивается нелинейно, а при увеличении температуры зависимость имеет более сложный характер различный при различных давлениях. При давлении ниже приблизительно 160 атм с увеличением температуры растворимость кетопрофена уменьшается, а при давлении выше – растворимость увеличивается.

Нимесулид

Нимесулид – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Структура молекулы нимесулида представлена на рисунке 4.3.

Химическое название: N-(4-Нитро-2-феноксифенил) метан сульфонанилид.

Физико-химические свойства: желтый или желтоватый порошок.

Растворимость в воде при температуре 25 °С = 26.9 мг/л.

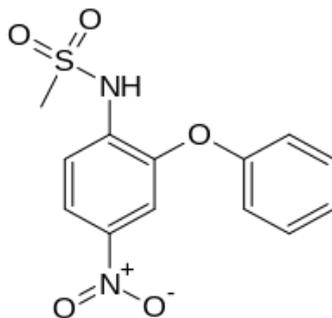


Рисунок 4.3 – Структурная формула нимесулида

Данные о растворимости нимесулида в сверхкритическом флюиде при различных температурах и давлениях представлены на рисунке 4.4 и в таблице 4.2 [178].

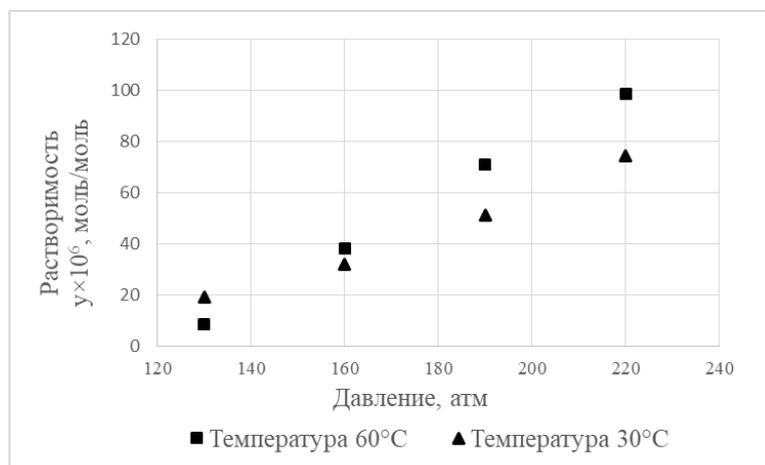


Рисунок 4.4 – Данные о растворимости нимесулида при различных температурах и давлениях

Таблица 4.2

Данные о растворимости нимесулида в сверхкритическом диоксиде углерода при различных температурах и давлениях

Температура, °С	Давление P, атм	Растворимость $y \times 10^6$
60	130	18.9
	160	31.8
	190	51.1
	220	74.2
40	130	08.5
	160	38.0
	190	70.8
	220	98.5

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что растворимость нимесулида в значительной степени зависит от давления, чем оно выше, тем выше растворимость. Температура меньше влияет на растворимость нимесулида в среде сверхкритического диоксида углерода. Тем не менее, наблюдается различный характер зависимости растворимости от температуры при различных давлениях (аналогично кетопрофену). Отмеченное изменение характера зависимости для нимесулида происходит при давлении около 150 атм.

Лоратадин

Лоратадин - противоаллергическое, антигистаминное лекарственное средство, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Структура молекулы лоратадина представлена на рисунке 4.5.

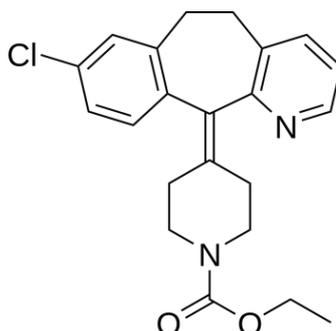


Рисунок 4.5 – Структурная формула лоратадина

Химическое название: этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11H-бензо-[5,6]циклогепта[1,2-b] пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты.
Физико-химические свойства: белый или беловатый порошок. Плохо растворим в воде, хорошо растворим в ацетоне, спирте и хлороформе.

Данные о растворимости лоратадина в сверхкритическом диоксиде углерода в справочных данных отсутствуют. В работе [155] было проведено экспериментальное исследование кинетики сверхкритической адсорбции лоратадина в микрочастицы неорганического аэрогеля на основе диоксида кремния. На рисунке 4.6, для примера, представлена кривая кинетики процесса

сверхкритической адсорбции лоратадина в микрочастицы аэрогеля на основе диоксида кремния.

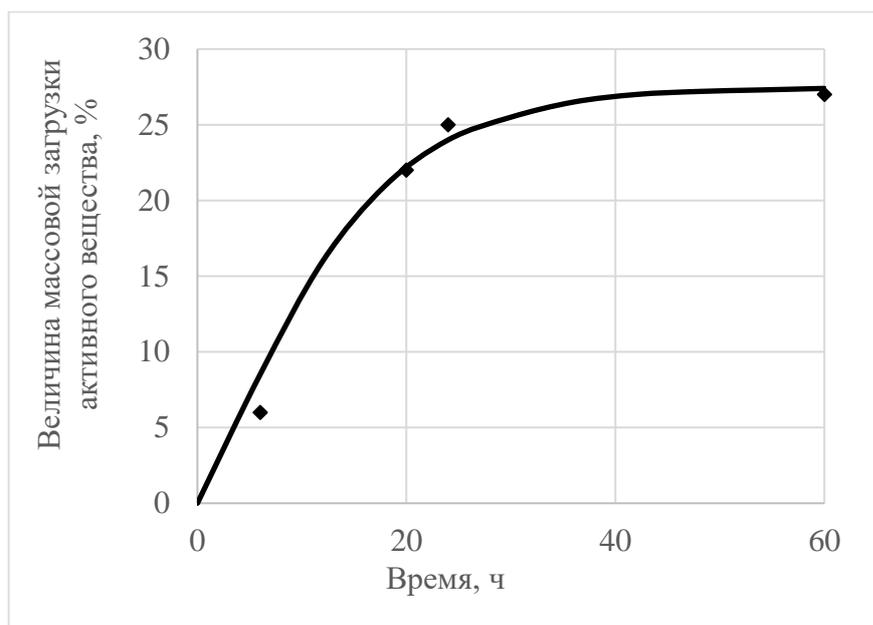


Рисунок 4.6 – Кинетическая кривая сверхкритической адсорбции лоратадина в микрочастицы аэрогеля на основе диоксида кремния

Результаты показали сравнительно высокую величину массовой загрузки лоратадина, получаемую в ходе процесса сверхкритической адсорбции. Рассматриваемые результаты экспериментального исследования подтверждают, что лоратадин растворим в сверхкритическом диоксиде углерода и может быть использован в рамках данной работы как одно из модельных активных веществ.

4.1.2 Описание экспериментального способа проведения процесса сверхкритической адсорбции для получения композиций «аэрогель - активное вещество»

Процесс сверхкритической адсорбции, как уже отмечено ранее, является периодическим и требует использования аппаратов высокого давления. При проведении процесса необходимо точное поддержание внешних параметров: температуры и давления. Таким образом, процесс сверхкритической адсорбции проводился с использованием специальной установки.

Экспериментальное исследование проводилось с использованием частиц аэрогеля на основе альгината натрия полученным с использованием капельного способа (раздел 2.1.2).

Описание установки для проведения процесса сверхкритической адсорбции

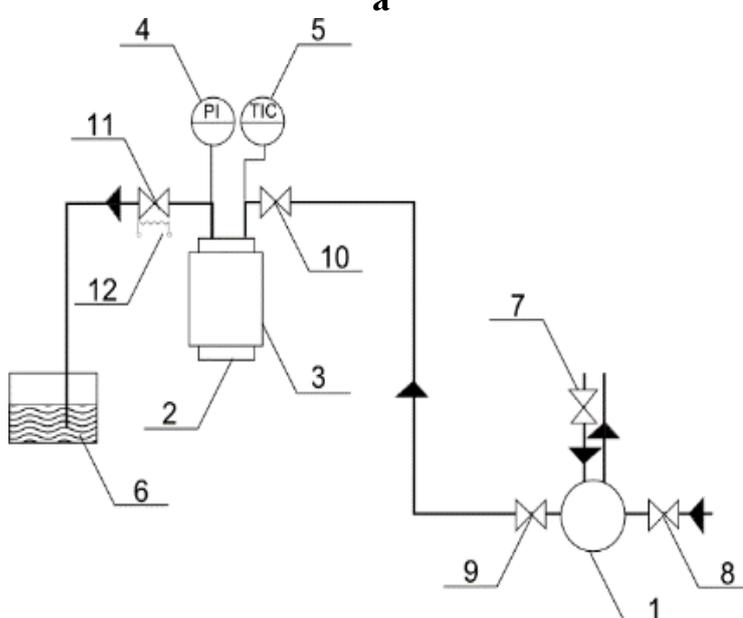
Принципиальная схема и общий вид экспериментальной установки представлены на рисунке 4.7. Основной элемент установки – аппарат высокого давления объемом 60 мл. Максимальное рабочее давление установки – 250 атм, максимальная рабочая температура – 200 °С. Подача диоксида углерода в установку осуществляется при помощи мембранного насоса 1 производства компании LEWA, позволяющего перекачивать жидкий диоксид углерода; максимальная производительность насоса при рабочем давлении 250 атм – 0.75 л/ч. Вентилем 7 включается подача воды для охлаждения насоса 1. Вентили 8 и 9 служат для отключения насоса от линии в случае проведения профилактических или ремонтных работ. Всасывающая линия насоса подключена к баллону с жидким диоксидом углерода, нагнетающая линия – к аппарату 2. При открытии вентилей 8, 9 и 10 газ из баллона с помощью насоса 1 поступает в реактор 2. При открытии вентиля 11 диоксид углерода из реактора поступает в емкость 6. Мощность нагрева электронагревательной рубашки 3 регулируется с помощью ПИД-регулятора 5. Контроль давления в реакторе осуществляется с помощью манометра 4. Нагревательный элемент 12 служит для подогрева вентиля 11.

Описание хода экспериментального исследования

Перед началом процесса готовится навеска образца аэрогеля массой 0.2 г и навеска активного вещества массой 0.3 г. Масса активного вещества рассчитана так, чтобы его количество было в избытке для достижения предельной величины адсорбции и создания внутри аппарата соответствующей равновесной концентрации (растворимости) во всем диапазоне исследуемых параметров.



а



б

Рисунок 4.7 – Общий вид (а) и схема установки для сверхкритической адсорбции (а):
 1 – жидкостной мембранный насос; 2 – реактор высокого давления; 3 – нагревательная рубашка; 4 – манометр; 5 – регулятор температуры с панелью оператора; 6 – емкость для сбора вещества; 7 – запорный вентиль охлаждения насоса; 8, 9 – запорные вентили насоса; 10 – вентиль на входе в реактор; 11 – вентиль на выходе из реактора; 12 – нагревательный элемент

Навески помещаются в отдельные специальные конверты, которые взвешиваются и помещаются в аппарат высокого давления, который входит в установку для сверхкритической адсорбции. После этого аппарат нагревается до заданной температуры и в него подается медленный ток сжиженного

диоксида углерода. После достижения заданного давления реактор закрывается и выдерживается заданное количество времени.

Важным вопросом является определение этого заданного количества времени, которое необходимо для достижения адсорбционного равновесия. Время выбиралось на основании литературных данных по адсорбции различных активных веществ в аэрогель на основе альгината натрия [117, 131, 138]. Во всех этих работах показано, что для достижения адсорбционного равновесия достаточно 48 часов. Именно такое время процесса выбрано в рамках данного экспериментального исследования.

После окончания процесса давление в аппарате медленно (при расходе 20 – 30 н. л./ч) сбрасывается до атмосферного, после чего реактор разгерметизируется, образцы выгружаются и взвешиваются.

Определение массовой загрузки активного вещества в композиции «аэрогель – активное вещество»

Количество адсорбированного активного вещества в рамках данной работы определялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование проводилось в соответствии с методиками, прописанными в Государственной Фармакопее [148, 149] с использованием хроматографа Agilent 1200 Compact LC. Внешний вид данной установки изображен на рисунке 4.8.



Рисунок 4.8 – внешний вид хроматографа Agilent 1200 Compact LC

Используемая установка для ВЭЖХ имеет следующую конфигурацию:

- колонка 4.5x12 для обращенно-фазовой ВЭЖХ С-18, размер зерен 5 мкм;
- подвижная фаза – фосфатный буфер:ацетонитрил:вода;
- объемная скорость подачи подвижной фазы – 1 мл/мин;
- ввод образца осуществляется с помощью автосемплера.

Предварительно, с использованием данного оборудования, была построена калибровочная зависимость площади пика сигнала прибора, который соответствует исследуемому активному веществу, от концентрации этого вещества в пробе.

Пробоподготовка композиций «аэрогель – активное вещество» осуществлялось путем их многократного выдерживания в заданном объеме элюента. Отбор пробы осуществлялся после центрифугирования из верхней части полученной смеси. Результат исследования методом ВЭЖХ, а именно площадь пика активного вещества на хроматограмме, пересчитывается с использованием калибровочной кривой в массовую загрузку активного вещества в композиции «аэрогель – активное вещество».

4.1.3 Результаты экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции

В ходе экспериментального исследования варьировались внешние параметры процесса: температура и давление. Температура процесса выбиралась так, чтобы, с одной стороны, диоксид углерода находился в сверхкритическом состоянии, а с другой, предотвратить возможное термическое разложение активных веществ. Поэтому процесс проводился при температурах 40 и 60 °С. Давление процесса выбрано в широких пределах и составило 120 и 200 атм.

В таблице 4.3 приведены значения массовых загрузок модельных активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, полученных после проведения процесса сверхкритической адсорбции и определенные с применением метода ВЭЖХ. Данные о растворимости

лоратадина в среде сверхкритического диоксида углерода не приведены в таблице, поскольку в справочных данных не представлено такой информации, а в рамках данной работы не предусматривалось измерение растворимости лоратадина в среде сверхкритического диоксида углерода. Данные о растворимости кетопрофена и нимесулида при выбранных значениях температуры и давления приведены на основании справочных данных [147].

Таблица 4.3

Массовая загрузка различных активных веществ в получаемые композиции при различных внешних параметрах

Активное вещество	Растворимость, моль/моль ($y \times 10^6$)	Температура, °C	Давление, атм	Массовая загрузка, масс%
Кетопрофен	21.53	40	120	18.05
	74.60	40	200	26.98
	21.34	60	120	19.36
	121.67	60	200	28.95
Нимесулид	14.60	40	120	05.56
	58.80	40	200	14.53
	08.00	60	120	05.50
	80.03	60	200	14.96
Лоратадин	-	40	120	24.32
	-	40	200	30.58
	-	60	120	26.92
	-	60	200	30.55

Полученные экспериментальные данные будут использованы для исследования влияния параметров процесса сверхкритической адсорбции на растворимость и величину массовой загрузки модельных активных веществ в частицы аэрогеля на основе альгината натрия.

4.2 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки в композициях «аэрогель – активное вещество», полученных с использованием сверхкритической адсорбции

На ход процесса сверхкритической адсорбции, как отмечалось ранее, оказывает влияние ряд различных факторов: внешние параметры процесса, растворимость активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, химическая природа этого вещества и мера его взаимодействия с поверхностью аэрогеля. Влияние данных факторов может быть выявлено с использованием результатов экспериментального исследования, представленного в разделе 4.1. Использование этих результатов и дополнительных теоретических исследований для каждой из полученных композиций «аэрогель – активное вещество» позволит углубить понимание процесса сверхкритической адсорбции.

4.2.1 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – кетопрофен»

На рисунке 4.9 представлены полученные экспериментальные данные по сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия, построенные на основании данных из таблицы 4.4.

На основании полученных экспериментальных данных можно увидеть зависимость величины массовой загрузки адсорбированного кетопрофена от значения давления: чем выше давление, тем выше загрузка активного вещества в аэрогель. При этом загрузка увеличивается в среднем в 1.5 раза. Кроме того, из результатов видно, что массовая загрузка с увеличением температуры увеличивается незначительно.

Один из факторов, который оказывает влияние на массовую загрузку активного вещества в аэрогель – это растворимость данного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода. Если рассмотреть растворимость кетопрофена при параметрах экспериментального исследования, то видно, что

с увеличением давления растворимость возрастает в среднем в 4.6 раза при различных температурах.

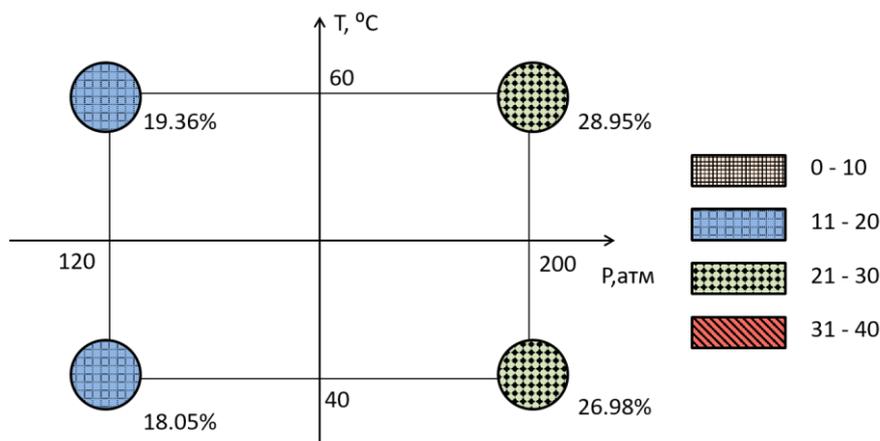


Рисунок 4.9 – Количество адсорбированного кетопрофена при различных температурах и давлениях в частицы аэрогеля на основе альгината натрия

С увеличением температуры растворимость изменяется менее значительно: при давлении 120 атм изменением можно пренебречь, а при давлении 200 атм происходит увеличение растворимости в 1.6 раза. Вероятно, таким менее значительным изменением растворимости при изменении температуры можно объяснить незначительное влияние температуры на массовую загрузку кетопрофена в аэрогель. И, наоборот, значительное влияние давления на получаемую массовую загрузку можно объяснить значительным изменением растворимости.

Другой фактор, который может оказывать влияние на величину массовой загрузки активных веществ в аэрогель – наличие (или отсутствие) взаимодействия между поверхностью соответствующего аэрогеля и поверхностью соответствующего адсорбируемого вещества. Для того, чтобы исследовать данное влияние, были рассмотрены структуры выбранных модельных активных фармацевтических ингредиентов и сделаны предположения о вкладе взаимодействия в величину массовой загрузки в аэрогель на основе альгината натрия. Структурная формула молекулы кетопрофена представлена на рисунке 4.10.

На поверхности аэрогеля на основе альгината натрия находятся гидроксильные группы, а в молекуле кетопрофена присутствуют карбоксильная и карбонильная группы.

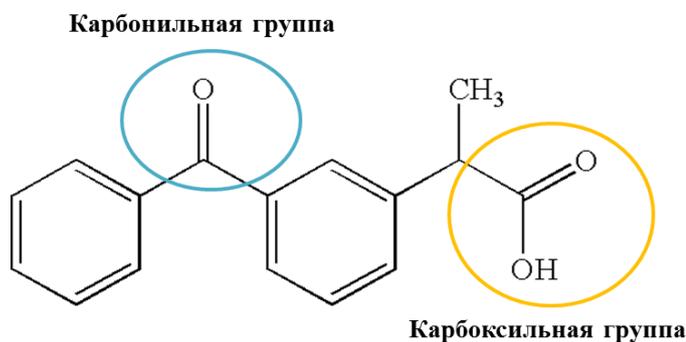


Рисунок 4.10 – Структурная формула молекулы кетопрофена

Карбоксильная группа сочетает в себе две функциональные группы – карбонил и гидроксил, взаимно влияющие друг на друга. Электронное строение группы –COOH придает карбоновым кислотам характерные химические и физические свойства. Смещение электронной плотности к карбонильному атому кислорода вызывает дополнительную поляризацию связи O–H, что определяет подвижность водородного атома (это придает кислотные свойства). Атомы водорода и кислорода в карбоксильной группе –COOH способны к образованию межмолекулярных водородных связей, что во многом определяет физические свойства карбоновых кислот. Таким образом, можно предположить, что взаимодействие этих групп обуславливает взаимодействие в целом между поверхностью аэрогеля на основе альгината натрия и кетопрофеном.

4.2.2 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – нимесулид»

На рисунке 4.11 представлены экспериментальные данные по сверхкритической адсорбции нимесулида в частицы аэрогеля на основе альгината натрия построенные на основании данных из таблицы 4.4.

На основании полученных экспериментальных данных можно заметить тенденцию аналогичную экспериментам с использованием кетопрофена. С

повышением давления массовая загрузка нимесулида в аэрогель увеличивается в среднем в 2.7 раза, а с увеличением температуры при различных давлениях наблюдается лишь ее незначительное изменение.

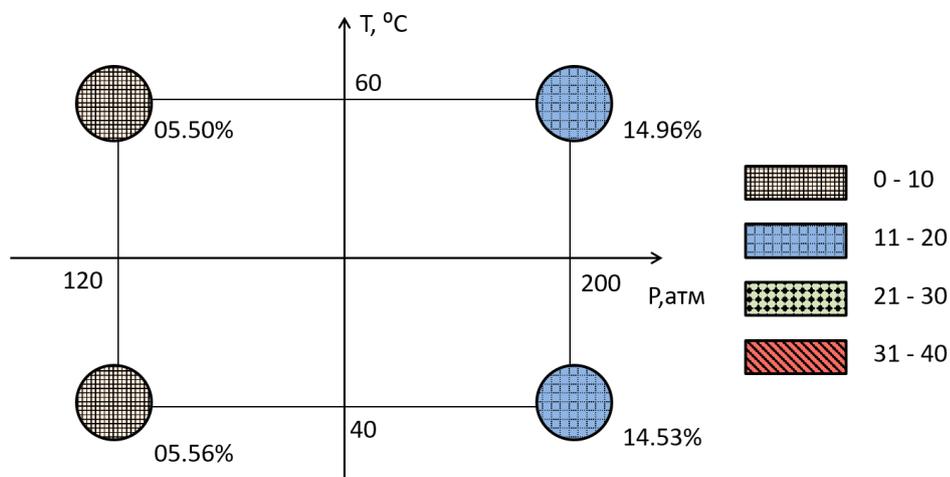


Рисунок 4.11 – Количество адсорбированного нимесулида при различных температурах и давлениях в частицы аэрогеля на основе альгината натрия

Если рассмотреть влияние растворимости нимесулида в сверхкритическом диоксиде углерода при параметрах экспериментального исследования, то видно, что с увеличением давления растворимость возрастает в среднем в 7 раз при различных температурах. С увеличением температуры растворимость изменяется менее значительно: при давлении 120 атм растворимость уменьшается в 1.8 раза, а при давлении 200 атм – увеличивается в 1.4 раза. Вероятно, таким менее значительным изменением растворимости при изменении температуры можно объяснить незначительное влияние температуры на массовую загрузку нимесулида в аэрогель. И, наоборот, значительное влияние давления на получаемую массовую загрузку можно объяснить значительным изменением растворимости.

Далее рассмотрено возможное взаимодействие групп в молекуле нимесулида с группами на поверхности аэрогеля на основе альгината натрия. Нимесулид относится к классу сульфон-анилидов. Структурная формула молекулы нимесулида изображена на рисунке 4.12.

Атом водорода аминогруппы у нимесулида замещен остатком метилсульфоновой кислоты. Взаимодействие данной метилсульфониловой

группы в составе нимесулида с гидроксильными группами, которые присутствуют в составе альгинатной матрицы, незначительно.

Сульфоновая группа

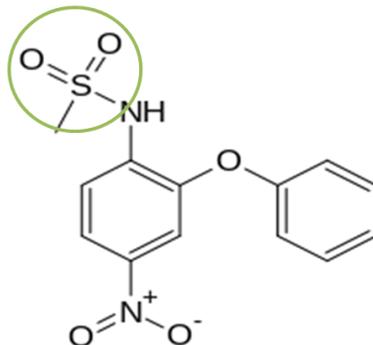


Рисунок 4.12 – Структурная формула молекулы нимесулида

Таким образом, можно предположить, что взаимодействие всей молекулы нимесулида с поверхностью аэрогеля на основе альгината натрия в таком случае будет минимальным. Вероятно, в связи с тем, что мера взаимодействия в паре «аэрогель – нимесулид» меньше, чем в паре «аэрогель – кетопрофен», массовая загрузка также получается меньшей.

Если проводить дальнейшее сравнение результатов с полученной массовой загрузкой кетопрофена при различных условиях, то необходимо сравнить их растворимость в сверхкритическом диоксиде углерода. В среднем, при различных условиях, растворимость нимесулида ниже растворимости кетопрофена в 1.8 раза. При этом массовая загрузка нимесулида в получаемых композициях ниже массовой загрузки кетопрофена при давлении 120 атм в среднем в 3.4 раза, а при давлении 200 атм в 1.4 раза.

Таким образом, если сравнивать результаты, полученные для нимесулида и кетопрофена, то нельзя сделать однозначный вывод о том, что именно оказывает наибольшее влияние на различие получаемых массовых загрузок. Вероятно, различие растворимостей этих веществ в сверхкритическом диоксиде углерода и различие меры их взаимодействия с поверхностью аэрогеля на основе альгината натрия вносит свой значимый вклад в процесс сверхкритической адсорбции.

4.2.3 Исследование факторов, влияющих на величину массовой загрузки для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – лоратадин»

На рисунке 4.13 представлены экспериментальные данные по сверхкритической адсорбции лоратадина в частицы аэрогеля на основе альгината натрия построенные на основании данных из таблицы 4.4.

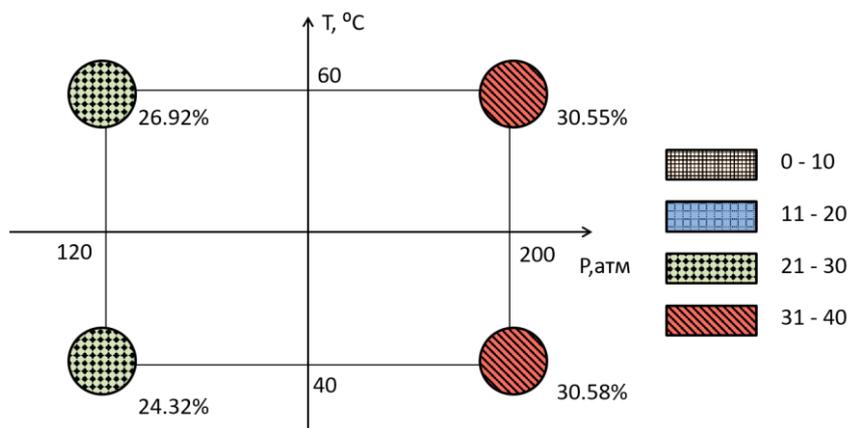


Рисунок 4.13 – Количество адсорбированного лоратадина при различных температурах и давлениях в частицы аэрогеля на основе альгината натрия

На основании полученных экспериментальных данных можно заметить тенденцию аналогичную экспериментальным исследованиям, которые были рассмотрены ранее. С повышением давления массовая загрузка лоратадина в аэрогель увеличивается в среднем в 1.2 раза, а с изменением температуры при различных давлениях наблюдается незначительное изменение массовой загрузки.

Ввиду отсутствия данных о растворимости лоратадина в сверхкритическом диоксиде углерода, невозможно оценить влияние изменения растворимости с внешними параметрами на изменение массовой загрузки.

Результаты, полученные для композиций с лоратадином показали сравнительно высокие значения массовой загрузки (максимальная величина загрузки составила 30.58 %). Лоратадин обладает ярко выраженными гидрофобными свойствами (в следствие наличия в его молекуле неполярных групп). Гидроксильные группы на поверхности аэрогеля на основе альгината натрия могут взаимодействовать с активными группами лоратадина, который

является сложным эфиром высшей карбоновой кислоты. Структурная формула молекулы лоратадина изображена на рисунке 4.14.

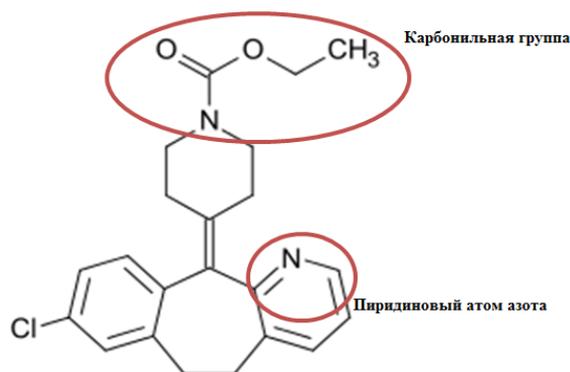


Рисунок 4.14 – Структурная формула молекулы лоратадина

Атом углерода карбонильной группы лоратадина электрофилен, что, возможно, оказывает влияние на взаимодействие с активными группами на поверхности аэрогеля на основе альгината натрия. Можно предположить, что наличие взаимодействия в данном случае оказывает положительное влияние на величину массовой загрузки лоратадина в частицы аэрогеля на основе альгината натрия.

Таким образом, для всех активных веществ, которые были использованы в ходе экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции показана схожая зависимость от различных факторов. Во всех случаях массовая загрузка растет с увеличением давления и незначительно изменяется при изменении температуры. При этом данное изменение может быть обусловлено соответствующим изменением растворимости активных веществ. Однако, несмотря на то, что качественно зависимость массовой загрузки от растворимости прослеживается во всех случаях, количественно ее трудно оценить. Поэтому до конца не ясен вклад растворимости активного вещества в ход процесса адсорбции по сравнению с другими факторами: внешними параметрами процесса (давление и температура), величиной взаимодействия между активным веществом и поверхностью аэрогеля. Кроме того, необходимо отметить, что в ходе процесса сверхкритической адсорбции может иметь место конкурентная адсорбция диоксида углерода, наличие

которой может снижать максимально возможную массовую загрузку активного вещества в аэрогель. Например, в работе [165] рассмотрена адсорбция чистого диоксида углерода при высоких давлениях в пористый материал на основе диоксида кремния. Из этих данных видно, что величина адсорбции диоксида углерода при давлении 200 атм в несколько раз ниже, чем при давлении 120 атм. В мировой научной литературе не представлены данные об адсорбции диоксида углерода при высоком давлении в пористый материал на основе альгината натрия или других подобных биополимеров. Однако, и при использовании таких материалов возможно влияние конкурентной адсорбции на получаемую массовую загрузку. Поэтому помимо внешних параметров (давления), растворимости и величины взаимодействия, дополнительным фактором, оказывающим влияние на процесс сверхкритической адсорбции может оказаться конкурентная адсорбция диоксида углерода.

Сравнение всех используемых активных веществ между собой показало, что в данном случае также существует зависимость получаемой в ходе процесса сверхкритической адсорбции массовой загрузки как от растворимости соответствующих веществ (при сравнении кетопрофена и нимесулида), так и от величины их взаимодействия с поверхностью аэрогеля. При этом, несмотря на то, что трудно выделить более значимый фактор, в целом общая тенденция очевидна – массовая загрузка увеличивается с увеличением величины взаимодействия и с увеличением растворимости.

Сверхкритическая адсорбция является процессом высокой сложности, ход которого зависит от множества факторов. Чтобы установить функциональные зависимости хода процесса от всех этих факторов необходимы теоретические исследования с применением методов молекулярного моделирования. Только эти методы позволят предсказывать взаимное влияние всех возможных факторов (внешних параметров, растворимости, величины взаимодействия, конкурентной адсорбции, молекулярной диффузии, диффузии адсорбата) на процесс сверхкритической

адсорбции. Применение методов молекулярного моделирования требует всестороннего исследования и выходит за рамки данной работы. Однако, полученные результаты могут быть использованы как отправная точка для проведения этих исследований, они могут упростить выбор наиболее значимых факторов.

4.3 Расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для полученных композиций «аэрогель – активное вещество»

Адсорбция в аэрогель в среде сверхкритического диоксида углерода может подчиняться самым разнообразным механизмам, например, мономолекулярной или полимолекулярной адсорбции. Выявить наиболее подходящий в каждом конкретном случае механизм – сложная задача, сопряженная с необходимостью проведения экспериментальных и теоретических исследований. Механизм, по которому может быть описана сверхкритическая адсорбция, в том числе, зависит от природы и величины сил взаимодействия между молекулами адсорбата и поверхностью аэрогеля, расчет которых, как отмечено ранее, сопряжен со значительными сложностями. Однако, для упрощения выбора наиболее подходящего механизма адсорбции, может быть использована оценка доли заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев. Эти данные могут быть получены с применением результатов экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции (раздел 4.1) и дополнительных расчетных методов. Они позволят оценить долю заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев для каждой из полученных композиций «аэрогель – активное вещество» и могут быть использованы для выбора механизма адсорбции в каждом конкретном случае.

Для расчёта доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев необходимо предварительно вычислить значение площади, которую занимает одна молекула соответствующего активного

вещества. Существует множество различных способов для такого расчета, в рамках данной работы было использовано два из них (рисунок 4.15):

- расчет площади, доступной для растворителя (англ. SASA – Solvent Accessible Surface Area);
- расчет Ван-дер-Ваальсовой поверхности молекулы активного вещества.

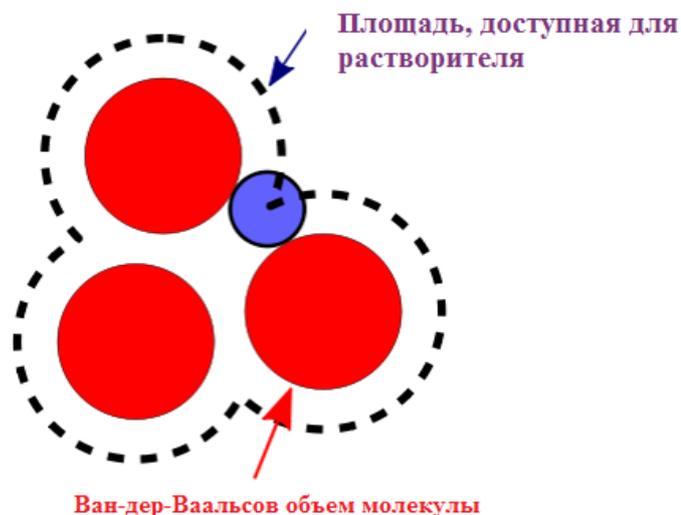


Рисунок 4.15 – Схематическое изображение Ван-дер-Ваальсовой поверхности молекулы и SASA

Расчет площади, доступной для растворителя, в рамках данной работы осуществлялся с использованием программы GETAREA. Для каждого используемого активного вещества рассчитывается площадь поверхности, доступная для соответствующего растворителя, с учетом радиуса молекулы данного растворителя. В данной работе растворителем является сверхкритический диоксид углерода. Радиус молекулы диоксида углерода $\approx 2\text{\AA}$.

Площадь поверхности принимается равной площади поверхности эквивалентной сферы. Диаметр такой сферы рассчитывается по формуле:

$$D_{\text{экв.}} = \sqrt{\frac{SASA}{\pi}}. \quad (4.1)$$

Затем рассчитывается площадь, занимаемая одной молекулой активного вещества, то есть площадь проекции молекулы на поверхность аэрогеля.

Ван-дер-Ваальсов объем молекулы рассчитывается по формуле [181]:

$$V_{vdw} = \sum_{i=1}^{N_T} N_i \cdot V_i - 5.92N_B - 14.7R_A - 3.8R_{NR}, \quad (4.2)$$

где, N_T – общее число различных типов атомов; N_i – число атомов типа i ; V_i – объем атома типа i , м³; – число связей; R_A – число ароматических колец; R_{NR} – число неароматических колец в молекуле активного вещества.

Число связей рассчитывается по формуле:

$$N_B = N - 1 + R_A + R_{NR}, \quad (4.3)$$

где, N – общее число атомов

Объем атома каждого типа оценивается по справочным значениям объема, занимаемого атомом [182]. Полученный в ходе расчета Ван-дер-Ваальсов объем принимается равным объему эквивалентной сферы, из которого вычисляется диаметр эквивалентной сферы, и наконец, площадь проекции молекулы активного вещества на поверхность аэрогеля.

Суммарная удельная площадь (м²/г), которую занимают молекулы активного вещества на поверхности аэрогеля, вычисляется по формуле:

$$S_{\text{мол.}} = S_{1 \text{ мол.}} \cdot N_A \cdot A_{\text{АФИ}}, \quad (4.4)$$

где $N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$ (моль⁻¹) – число Авогадро; $A_{\text{АФИ}}$ – загрузка активного вещества в аэрогель, моль/г; $S_{1 \text{ мол.}}$ – площадь проекции одной молекулы активного вещества, м².

Доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев n рассчитывается по формуле:

$$n = S_{\text{мол.}} / S_{\text{уд. аэр.}} \quad (4.5)$$

где $S_{\text{уд. аэр.}}$ – удельная поверхность аэрогеля, м²/г.

В таблице 4.4 приведены данные, рассчитанные для исследуемых композиций «аэрогель на основе альгината натрия – активное вещество».

Результаты расчета доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев

Активное вещество	Загрузка, масс%	n (SASA)	n (Ван-дер-Ваальс)
Кетопрофен	18.05	0.81	0.45
	26.98	1.36	0.76
	19.36	0.88	0.49
	28.95	1.50	0.84
Нимесулид	05.56	0.17	0.10
	14.53	0.48	0.29
	05.50	0.17	0.10
	14.96	0.50	0.31
Лоратадин	24.32	0.65	0.56
	30.58	1.18	1.00
	26.92	0.74	0.64
	30.55	1.18	1.00

В первую очередь необходимо отметить, что определение доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев с использованием метода SASA является, вероятно, более предпочтительным. Данный метод учитывает молекулы растворителя (диоксид углерода), которые окружают каждую молекулу активного вещества, что ближе к реально рассматриваемой системе. В то время, как расчет методом Ван-дер-Ваальса данный эффект не учитывает. Однако, при этом в обоих случаях влияние поверхности аэрогеля при расчете площади поверхности молекулы не учитывается. В целом представленные расчетные данные позволяют только качественно оценить долю заполнения адсорбционного слоя

Из полученных результатов видно, что для всех активных веществ кроме нимесулида, доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев, при определенных условиях, приближается к единице и превышает ее. При этом доля заполнения адсорбционного слоя в случае использования нимесулида в 2 – 10 раз ниже единицы в зависимости от загрузки и используемого метода расчета. Таким образом, с определенной долей

уверенности, можно предположить, что для расчета процесса адсорбции нимесулида в аэрогель на основе альгината натрия может быть принят механизм мономолекулярной адсорбции. Однако, такой теоретический вывод требует экспериментального подтверждения.

В случае использования кетопрофена и лоратадина полученные расчетные данные не так однозначны, потому что доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев достигает и, в некоторых случаях, превышает единицу. Это свидетельствует о том, что для расчета процесса адсорбции кетопрофена и лоратадина в аэрогель на основе альгината натрия может быть принят как механизм мономолекулярной, так и механизм полимолекулярной адсорбции. Но и в данном случае такой теоретический вывод не может быть использован на практике без экспериментального подтверждения.

Полученные расчетные данные позволяют в целом рекомендовать к использованию один из механизмов адсорбции: мономолекулярная или полимолекулярная адсорбция. При этом полученные результаты близки к пограничному значению – к единице. Следовательно, только с использованием предложенного подхода по расчету доли заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев невозможно однозначно оценить механизм адсорбции в каждом конкретном случае. Кроме того, такой подход не позволяет оценить возможность использования, например, механизма капиллярной конденсации.

Таким образом, несмотря на то, что предложенный расчетный способ позволяет рекомендовать наиболее подходящий механизм адсорбции, необходимы дальнейшие исследования. Это может быть применение методов молекулярного моделирования, а также различных экспериментальных методов. К одному из наиболее информативных экспериментальных методов может быть отнесено исследование изотерм адсорбции активного вещества в аэрогель на основе альгината натрия.

4.4 Получение экспериментальных изотерм адсорбции модельного активного фармацевтического ингредиента в частицы аэрогеля на основе альгината натрия

Наиболее распространенным способом описания процесса адсорбции является построение изотерм адсорбции, которые связывают равновесное количество поглощенного вещества (величину адсорбции) с равновесной концентрацией данного вещества в окружающем адсорбент растворе. Изотермы адсорбции, особенно их форма и их изменение с температурой являются важным источником информации при исследовании процесса адсорбции. Их изучение позволяет сделать вывод о механизме адсорбции. Кроме того, они могут быть использованы для предварительного анализа меры взаимодействия между молекулами адсорбата и поверхностью адсорбента.

В современной научно-технической литературе не представлено данных об изотермах адсорбции различных активных веществ в аэрогели на основе альгината натрия. Представлены данные об изотермах адсорбции в аэрогели на основе, например, диоксида кремния, но они не могут быть перенесены на описание процесса адсорбции в аэрогели на основе альгината натрия. Поэтому необходимо получение собственных экспериментальных изотерм адсорбции активных веществ в аэрогели на основе альгината натрия. Данное экспериментальное исследование отличается высокой длительностью и значительной трудоемкостью, поэтому оно рассматривается на примере адсорбции одного из исследуемых в данной работе активных веществ – кетопрофена.

Было проведено экспериментальное исследование по получению трёх экспериментальных изотерм адсорбции кетопрофена в аэрогель на основе альгината натрия в форме частиц при температурах 40°C, 50°C и 60°C. Давление во всех экспериментах было принято одинаковым и составило 200 атм. Оно выбиралось на основании результатов экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции (раздел 4.1) так, чтобы

обеспечить максимальную массовую загрузку и предотвратить возможную конкурентную адсорбцию растворителя – диоксида углерода.

Описание хода экспериментального исследования по получению экспериментальных изотерм адсорбции

Данное экспериментальное исследование проводилось аналогично экспериментальному исследованию процесса сверхкритической адсорбции (раздел 4.1) с использованием установки, схема и общий вид которой представлены на рисунке 4.7.

Основное отличие экспериментального исследования в данном случае – при получении каждой точки кривой каждой изотермы определенным образом варьировалось количество активного вещества, загружаемое в аппарат высокого давления. Это необходимо для того, чтобы установить зависимость между равновесной величиной адсорбции и равновесной концентрацией активного вещества в растворе сверхкритического диоксида углерода.

Для каждой из изотерм адсорбции были приняты следующие массы активного вещества, загружаемого в аппарат: 0.01, 0.03, 0.05, 0.07, 0.09, 0.15 г. Максимальная масса, 0.15 г активного вещества, принята так, чтобы количества этого вещества было в избытке для достижения предельной величины адсорбции и создания внутри аппарата соответствующей равновесной концентрации (растворимости) при всех температурах исследования. Таким образом, точка изотермы, которая соответствует этой массе является предельной, она ограничена величиной растворимости и поэтому зависит от температуры.

Время для каждого эксперимента составило 48 часов, как отмечено ранее, этого времени достаточно для установления адсорбционного равновесия. Для достижения воспроизводимости, каждый эксперимент повторялся дважды.

Количество адсорбированного активного вещества определяется методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), методика

определения приведена в разделе 4.1.2 данной работы. С использованием полученных данных на основании материального баланса определялась равновесная концентрация активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода внутри аппарата. Соответственно, растворимость вещества, которая соответствует равновесной концентрации при загрузке активного вещества 0.15 г, была также определена экспериментально.

В отличие от экспериментального исследования процесса сверхкритической адсорбции (раздел 4.1), в данном случае величина адсорбции представляется в относительных единицах: отношение массы активного вещества в адсорбированном состоянии к массе аэрогеля. Такие величины являются общепринятыми при исследовании изотерм адсорбции [158]. Соответственно, концентрация активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода представляется в массовых единицах.

Результаты экспериментального исследования по получению экспериментальных изотерм адсорбции

В ходе экспериментального исследования в общей сложности было проведено 32 эксперимента (шесть точек для изотермы при 40 °С, шесть точек для изотермы при 50 °С, шесть точек для изотермы при 60 °С, с двойным повтором каждой точки), время каждого из которых составило 48 часов.

На рисунке 4.16 приведены полученные экспериментальные изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия при трех различных температурах. Кроме того, на рисунках отмечены растворимости кетопрофена при различных температурах исследования.

Очевидно, что величина адсорбции увеличивается по мере увеличения концентрации кетопрофена в сверхкритическом диоксиде углерода. По характеру кривой, полученные изотермы можно отнести к типу I. Это свидетельствует о том, что в данном случае имеет место мономолекулярная адсорбция.

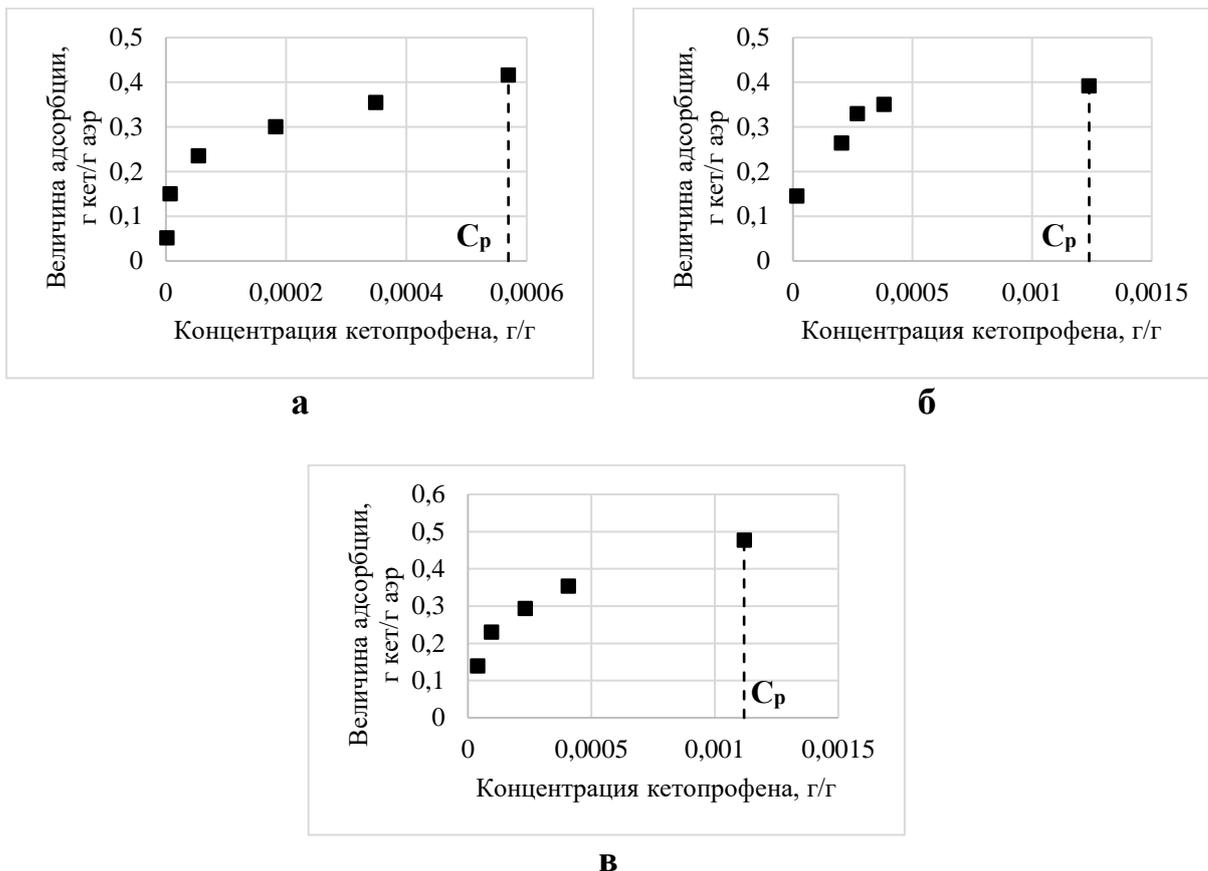


Рисунок 4.16 – Изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия при различных температурах:

- а) $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00057\text{ г/г}$;
- б) $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00124\text{ г/г}$;
- в) $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, растворимость $C_p = 0.00112\text{ г/г}$.

Однако, ход изотерм адсорбции ограничен предельным значением растворимости при каждой температуре, то есть часть кривой изотермы, на которой могут быть четко видны изменения, характерные для изотерм прочих типов не может быть получена. Поэтому оценка формы полученных изотерм не позволяет однозначно определить механизм процесса сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия.

Полученные экспериментальные изотермы необходимы при выборе конкретных уравнений для описания процесса сверхкритической адсорбции.

4.5 Выбор уравнений, описывающих процесс сверхкритической адсорбции для получения композиций «аэрогель – активное вещество»

Ввиду наличия большого количества разнообразных теорий и уравнений для описания процесса адсорбции становится затруднительным выбор одного уравнения, которое хорошо описывало бы процесс сверхкритической адсорбции. В рамках настоящего исследования был осуществлен расчет изотерм адсорбции с использованием различных уравнений и их сравнение с экспериментальными данными, полученными в рамках данной работы. Для расчета были выбраны следующие уравнения: уравнение Фрейндлиха, уравнение Ленгмюра, уравнение БЭТ и уравнение Дубинина-Радушкевича. Выбор уравнений осуществлялся на основании анализа литературы, который показал, что эти уравнения наиболее часто используются для описания процесса сверхкритической адсорбции. Кроме того, данные уравнения основаны на различных представлениях о механизме процесса адсорбции. Таким образом, выбор наилучшего из представленных уравнений позволит однозначно определить механизм процесса сверхкритической адсорбции.

4.5.1 Расчет изотерм адсорбции с применением собственных экспериментальных данных

Одним из наиболее простых уравнений для описания процесса адсорбции является уравнение Фрейндлиха (4.6). Оно обычно используется для описания адсорбции при предельном разбавлении раствора, то есть оно может подойти для описания начальной части изотермы.

$$A = K_{\phi} c^n \quad (4.6)$$

где A – величина адсорбции, $\text{г}/\text{г}_{\text{аэр}}$; c – концентрация активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, $\text{г}/\text{г}_{\text{р-ра}}$; K_{ϕ} – константа адсорбции Фрейндлиха, $\text{г}/\text{г}_{\text{аэр}}$; n – эмпирический коэффициент.

Уравнение Ленгмюра (4.7) основано на механизме мономолекулярной адсорбции и наиболее часто используется при описании адсорбции в сверхкритических флюидах.

$$A = \frac{A_M K_{Лс}}{1 + K_{Лс}} \quad (4.7)$$

где $K_{Л}$ – константа адсорбции Ленгмюра, г_{р-ра}/г; A_M – предельная величина адсорбции, г/г.

Уравнение БЭТ (4.7) основано на механизме полимолекулярной адсорбции, оно учитывает взаимодействия различных адсорбционных слоев друг с другом и с поверхностью адсорбента. Данное уравнение, по сравнению с уравнением Ленгмюра, реже используется при описании сверхкритической адсорбции.

$$A = \frac{A_M K_{БЭТ} c}{(1 - c)(1 + (K_{БЭТ} - 1)c)} \quad (4.8)$$

где $K_{БЭТ}$ – константа адсорбции БЭТ, г_{р-ра}/г.

Еще один известный механизм адсорбции – капиллярная конденсация. Данный механизм подходит для описания адсорбции на микропористых адсорбентах. Несмотря на то, что аэрогель в целом является мезопористым телом, в его структуре всегда присутствует некоторая доля микропор. В связи с этим, для описания процесса адсорбции может подойти уравнение Дубинина-Радушкевича (4.9), которое основано на упомянутом механизме.

$$\ln A = \ln A_M - \frac{R^2 T^2}{E^2} (\ln c_s / c)^2 \quad (4.9)$$

где E – энергия активации адсорбции, Дж/моль; c_s – концентрация насыщенного раствора активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, R – газовая постоянная, Дж/(моль·К), T – температура, К.

Представленные уравнения в рамках данной работы применяются для описания процесса (изотерм адсорбции) при различных температурах. Поэтому необходимо установить вид функциональной зависимости их коэффициентов от температуры. Константа адсорбции во всех случаях имеет экспоненциальную зависимость от температуры (4.10), такой тип зависимости используется в подавляющем большинстве случаев [158]. Предполагается, что предельная величина адсорбции зависит от температуры линейно (4.11).

$$K = K_0 e^{\frac{\beta}{T}} \quad (4.10)$$

$$A_M = aT + b \quad (4.11)$$

Принимается, что зависимость эмпирического коэффициента n в уравнении Фрейндлиха от температуры имеет следующий вид:

$$n = a_\Phi T + b_\Phi \quad (4.12)$$

Предполагается также, что энергия активации адсорбции в уравнении Дубинина-Радушкевича от температуры не зависит.

Для расчета коэффициентов выбранных уравнений и их зависимости от температуры были использованы экспериментальные изотермы (раздел 4.4), полученные при температурах 40°C и 60°C. Для их поиска в каждом случае использовался метод наименьших квадратов. Полученные значения коэффициентов приведены в таблице 4.5.

Таблица 4.5

Коэффициенты для уравнений адсорбции

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

Полученные значения коэффициентов были использованы для расчета изотерм адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия при температуре 50°C с использованием выбранных уравнений.

На рисунках 4.17 – 4.20 приведены изотермы адсорбции, рассчитанные по четырем уравнениям, и экспериментальные данные.

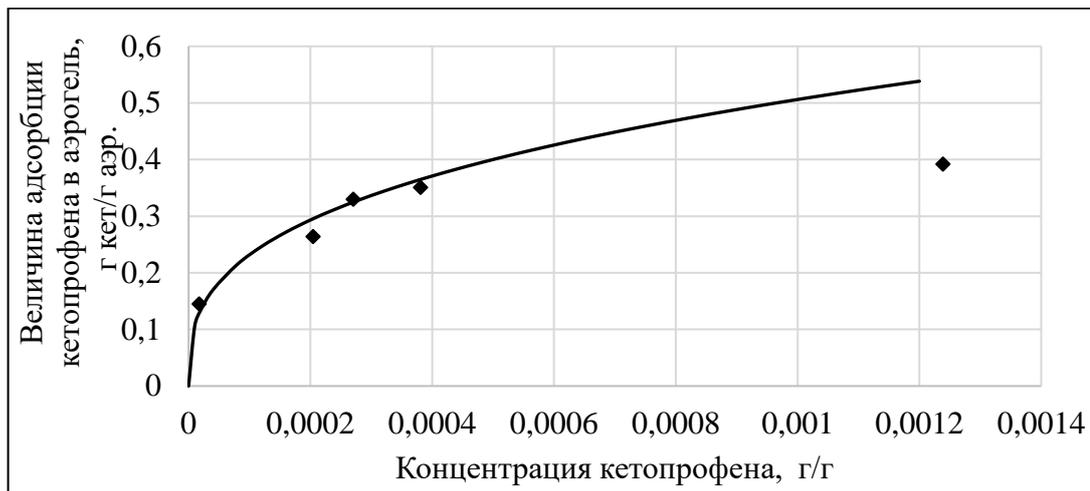


Рисунок 4.17 – Изотерма адсорбции, рассчитанная по уравнению Фрейндлиха и экспериментальные данные при $T = 50^{\circ}\text{C}$

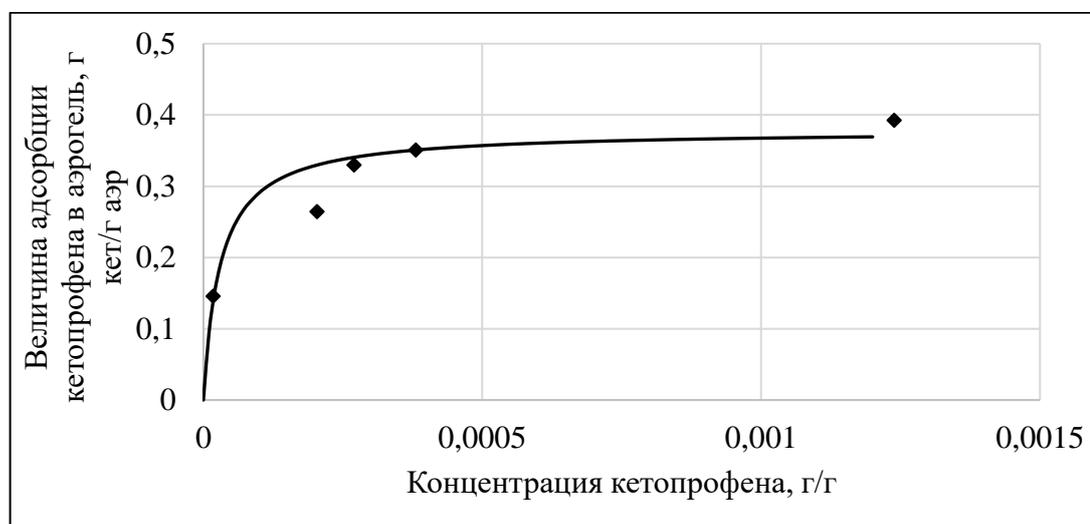


Рисунок 4.18 – Изотерма адсорбции, рассчитанная по уравнению Ленгмюра и экспериментальные данные при $T = 50^{\circ}\text{C}$

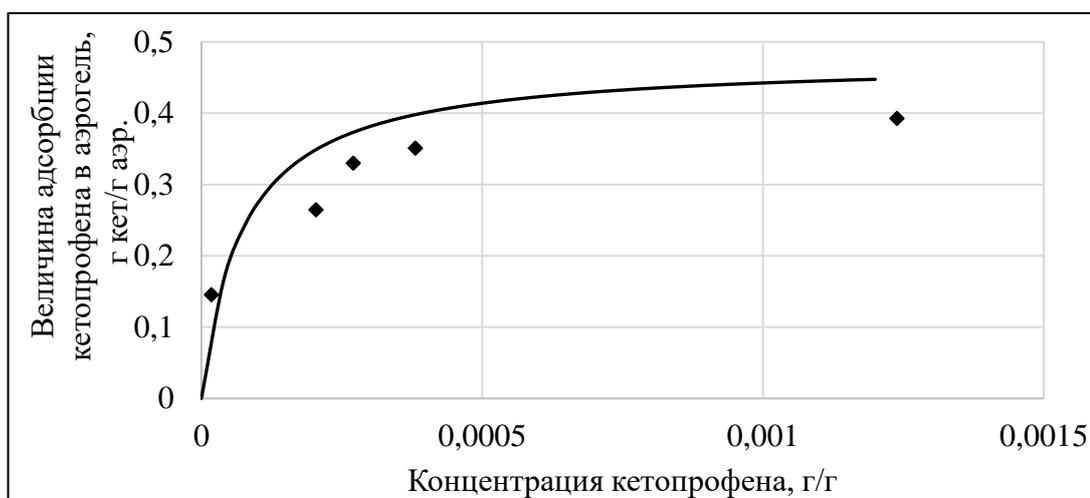


Рисунок 4.19 – Изотерма адсорбции, рассчитанная по уравнению БЭТ и экспериментальные данные при $T = 50^{\circ}\text{C}$

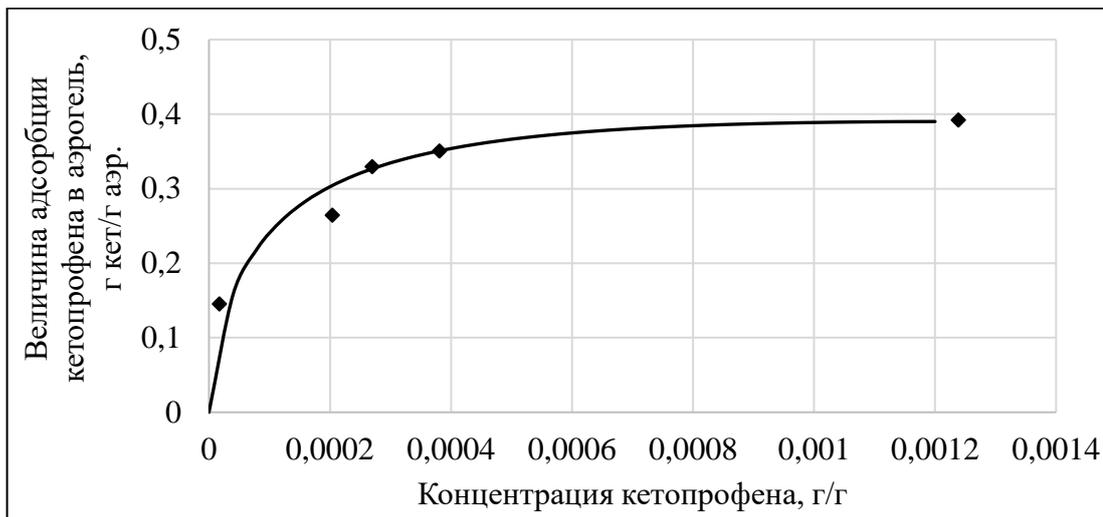


Рисунок 4.20 – Изотерма адсорбции, рассчитанная по уравнению Дубинина-Радушкевича и экспериментальные данные при $T = 50^{\circ}\text{C}$

Для расчета относительной ошибки была использована следующая формула:

$$\delta = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \left| \frac{A^{\text{э}} - A^{\text{п}}}{A^{\text{э}}} \right| * 100\% \quad (4.13)$$

Относительная ошибка для каждого уравнения составила:

- уравнение Фрейндлиха: 13.57 %;
- уравнение Ленгмюра: 7.79 %;
- уравнение БЭТ: 21.92 %;
- уравнение Дубинина-Радушкевича: 10.02 %.

На основании расчетных данных можно сделать вывод, что процесс сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия более точно описывается уравнением Ленгмюра. Таким образом, можно предположить, что для описания исследуемой системы лучше всего подходит механизм мономолекулярной адсорбции. Данный вывод подтверждает результаты, полученные при расчете числа адсорбированных слоев (раздел 4.4).

Таким образом показано, что с применением теоретического метода расчета числа адсорбционных слоев и исследования экспериментальных изотерм адсорбции может быть обоснованно выбран механизм процесса сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе

альгината натрия. Вероятно, данный подход может быть применен для предсказания механизма сверхкритической адсорбции всех прочих активных веществ в аэрогели различного типа.

4.5.2 Расчет изотерм адсорбции с применением литературных данных

Предложенный в работе подход для определения механизма адсорбции и выбора наиболее подходящего уравнения для расчета был применен только на примере сверхкритической адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. Однако, как отмечалось ранее, в современной научно-технической литературе представлено значительное количество экспериментальных исследований по получению изотерм адсорбции различных активных веществ в аэрогели на основе диоксида кремния или в силикагели. Далее будут рассмотрены некоторые из них. Для каждого случая будет рассчитана доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев аналогично расчету в разделе 4.3. С использованием этих данных будет предварительно определен механизм адсорбции: мономолекулярная или полимолекулярная. Затем будет выбрано наиболее подходящее уравнение для описания процесса адсорбции с помощью чего будет окончательно подтвержден механизм адсорбции.

В работе [162] приведены изотермы адсорбции домперидона (лекарственное средство, нормализующее функции органов желудочно-кишечного тракта) в аэрогель на основе диоксида кремния в среде сверхкритического диоксида углерода. Условия эксперимента: температура 35°C, 45°C, 55°C; давление 227 атм, время проведения 24 часа, для каждой изотермы получено по 5 точек с различной величиной массовой загрузки.

В первую очередь была рассчитана доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев на поверхности аэрогеля для каждой экспериментальной точки на изотермах. Расчетные данные, полученные для температуры 45 °C, приведены в таблице 4.6. Приведены данные только для этой температуры, потому что изотерма адсорбции именно при этой

температуре будет использована далее для проверки уравнений. Для всех экспериментальных точек число слоев оказалось намного больше единицы. Это говорит о том, что теория мономолекулярной адсорбции Ленгмюра не подходит для описания данной системы. Можно предположить, что для описания такой системы подойдет механизм полимолекулярной адсорбции, то есть уравнение БЭТ. Кроме того, в данном случае адсорбция может также идти по механизму капиллярной конденсации, то есть необходимо проверить уравнение Дубинина-Радушкевича.

Таблица 4.6

Результаты расчета доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев при адсорбции домперидона в аэрогель на основе диоксида кремния при температурах 45°C

Температура	Загрузка, масс%	n (SASA)	n (Ван-дер-Ваальс)
45°C	80.99	7.53	4.71
	85.90	10.77	6.73
	89.25	14.69	9.18
	91.09	18.08	11.30
	92.74	22.60	14.13

Расчет коэффициентов данных уравнений осуществлялся аналогично расчету изотерм адсорбции с применением собственных экспериментальных данных (раздел 4.5.1). Изотермы при температурах 35 и 55 °C используются для расчета данных коэффициентов, а изотерма при температуре 45 °C – для проверки уравнений, расчета относительной ошибки.

Расчитанные коэффициенты для уравнения БЭТ:

$$K_0 = 590.52 \text{ г}_{\text{р-ра}}/\text{г}; \beta = 818.30 \text{ К}; a = -0.4005; b = 140.34.$$

Расчитанные коэффициенты для уравнения Дубинина-Радушкевича:

$$E = 20736,09 \text{ Дж}; a = -0.375; b = 130.73.$$

На рисунке 4.21 изображены расчетные изотермы адсорбции домперидона в аэрогель на основе диоксида кремния при температуре 45°C,

полученные с использованием рассчитанных коэффициентов и экспериментальные данные.

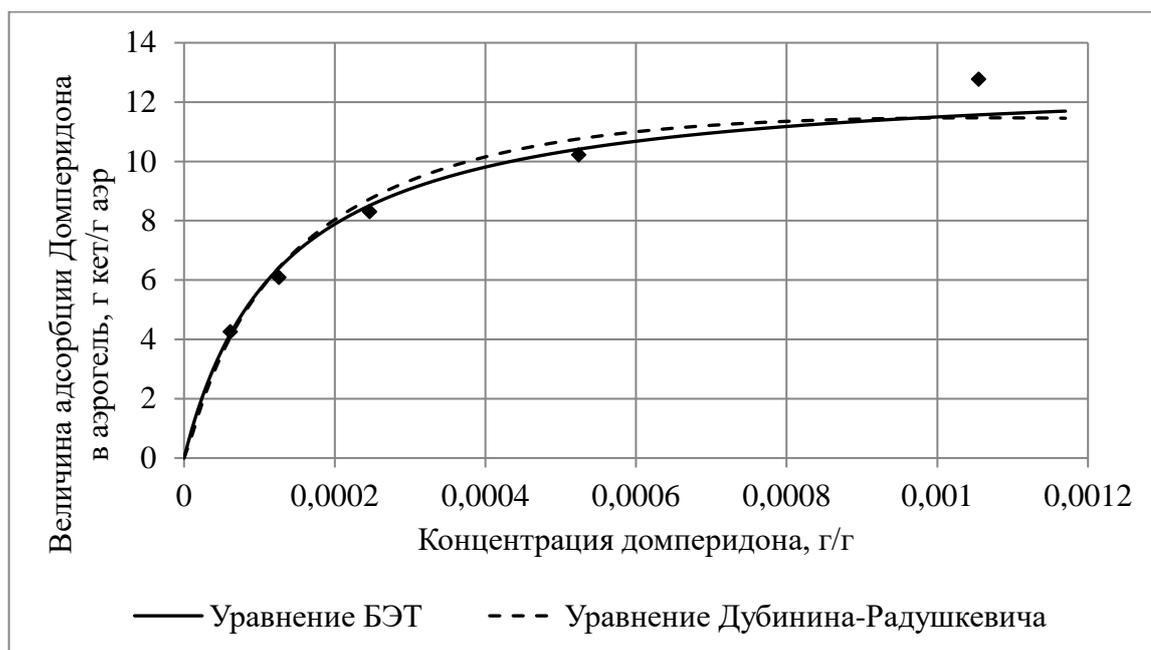


Рисунок 4.21 – Изотермы адсорбции Домперидона на кремниевый аэрогель при 45°C.

Относительная ошибка расчета изотермы адсорбции домперидона в кремниевый аэрогель при 45°C составила:

- уравнение БЭТ: 4.15%;
- уравнение Дубинина-Радушкевича: 6.10%.

На основании расчетных данных можно сделать вывод, что уравнение БЭТ точнее описывает систему «кремниевый аэрогель – домперидон» в случае, это подтверждает данные полученные при расчете доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев. Однако, как видно из полученных результатов, уравнение Дубинина-Радушкевича также дает сравнительно низкую ошибку. Это говорит о том, что механизм капиллярной конденсации также подходит для описания процесса сверхкритической адсорбции домперидона в аэрогель на основе диоксида кремния. Как уже отмечалось ранее, в аэрогеле присутствуют микропоры, чем можно объяснить выполнение механизма капиллярной конденсации.

В работе [183] исследовалась сверхкритическая адсорбция артемизинина (противомаларийное лекарственное средство) в силикагель при

35°C, 45°C и 55°C, рабочем давлении 140 атм. Время проведения процесса 24 ч, для каждой изотермы получены точки с различной величиной массовой загрузки.

В первую очередь была рассчитана доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев на поверхности аэрогеля для каждой экспериментальной точки на изотермах. Расчетные данные, полученные для температуры 45 °С, приведены в таблице 4.7. Приведены данные только для этой температуры, потому что изотерма адсорбции именно при этой температуре будет использована далее для проверки уравнений. Как видно из расчетных данных, молекулы активного вещества занимают на поверхности аэрогеля менее одного адсорбционного слоя, поэтому для описания системы целесообразно применять уравнения Ленгмюра. Для сравнения были проведены расчеты с использованием уравнения Дубинина-Радужкевича.

Таблица 4.7

Результаты расчета доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев при адсорбции артемизинина в аэрогель на основе диоксида кремния при температурах 45°C

Температура	Загрузка, масс%	n (SASA)	n (Ван-дер-Ваальс)
45°C	8.62	0.38	0.26
	12.33	0.57	0.39
	14.40	0.68	0.46
	16.05	0.77	0.53
	17.59	0.86	0.59
	18.61	0.92	0.63

Расчет коэффициентов данных уравнений осуществлялся аналогично расчету изотерм адсорбции с применением собственных экспериментальных данных (раздел 4.5.1). Изотермы при температурах 35 и 55°C используются для расчета данных коэффициентов, а изотерма при температуре 45°C – для проверки уравнений, расчета относительной ошибки.

Рассчитанные коэффициенты для уравнения Ленгмюра:

$$K_0 = 46155.93 \text{ Гр-ра/Г}; \beta = -1078.16 \text{ К}; a = 0.0026; b = -0.5734.$$

Рассчитанные коэффициенты для уравнения Дубинина-Радушкевича:

$$E = 22657.58 \text{ Дж}; a = 0.0020; b = -0.4196.$$

На рисунке 4.22 изображены расчетные изотермы адсорбции артемизинина в аэрогель на основе диоксида кремния при температуре 45°C, полученные с использованием рассчитанных коэффициентов и экспериментальные данные.

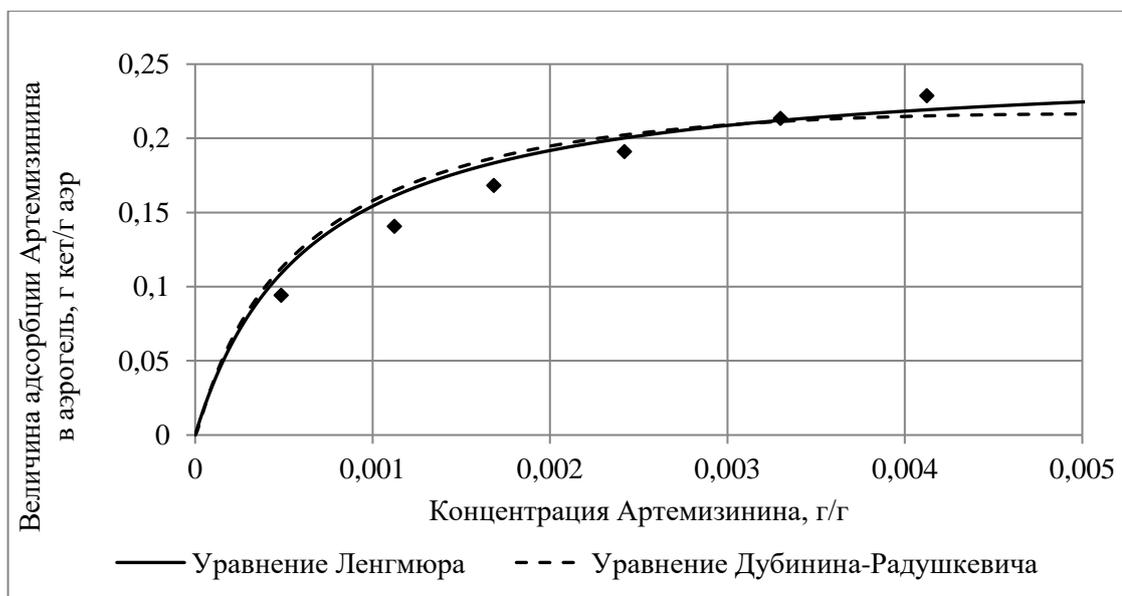


Рисунок 4.22 – Изотермы адсорбции Артемизинина в силикагель при 45°C.

Относительная ошибка расчета изотермы адсорбции артемизинина в силикагель при 45°C составила:

- уравнение Ленгмюра: 6.75%;
- уравнение Дубинина-Радушкевича: 7.42%.

На основании расчетных данных можно сделать вывод, что уравнение Ленгмюра точнее описывает систему «силикагель – артемизинин», это подтверждает данные полученные при расчете доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев. Однако, как видно из полученных результатов, уравнение Дубинина-Радушкевича также дает сравнительно низкую ошибку. Это говорит о том, что механизм капиллярной конденсации и в данном случае подходит для описания процесса сверхкритической адсорбции артемизинина в силикагель. Вероятно, это

связано с той же причиной, что и при адсорбции домперидона в аэрогель, – силикагель имеет некоторую долю микропор.

В данной части работы были получены расчетные изотермы адсорбции на основании собственных экспериментальных изотерм адсорбции кетопрофена в аэрогель на основе альгината натрия и изотерм адсорбции различных активных веществ из литературных источников. Показано, что предварительный расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоёв и выбор наиболее подходящего уравнения адсорбции позволяет определить механизм адсорбции в каждом конкретном случае. Применение данного подхода позволит упростить расчет процесса сверхкритической адсорбции активных веществ в аэрогели и углубить понимание данного процесса.

Результатами, приведенными в главе 4 диссертационной работы, являются комплексные исследования процесса сверхкритической адсорбции. Получены композиции «аэрогель – активное вещество». Исследовано влияние следующих факторов на ход процесса сверхкритической адсорбции: внешние параметры процесса (температура и давление), растворимость активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода и мера взаимодействия активного вещества с поверхностью аэрогеля на основе альгината натрия. Показано, что в целом массовая загрузка активного вещества в аэрогель увеличивается с увеличением давления, величины взаимодействия и растворимости. Причем изменение растворимости непосредственно связано с изменением давления.

Проведен расчет доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев в полученных композициях «аэрогель – активное вещество». Данный расчет позволил выделить наиболее возможный механизм адсорбции в каждом конкретном случае: мономолекулярная или полимолекулярная адсорбция. Для нимесулида показано, что наиболее вероятным механизмом является мономолекулярная адсорбция. Для кетопрофена и лоратадина получены менее однозначные результаты и

показана необходимость дальнейших исследований, которые связаны с получением изотерм адсорбции и их анализом.

Впервые получены экспериментальные изотермы адсорбции кетопрофена в частицы аэрогеля на основе альгината натрия. На основании расчетов экспериментальных изотерм адсорбции выбраны уравнения для наиболее точного описания процесса сверхкритической адсорбции. Для кетопрофена наиболее подходящим уравнением оказалось уравнение Ленгмюра, что уточняет предварительные выводы, основанные на расчете доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев.

Предложенный таким образом способ по выявлению механизма адсорбции и уравнения, наиболее подходящего для описания этого процесса, был применен на примере экспериментальных данных из современной научно-технической литературы (изотермы адсорбции домперидона и артемизинина на пористый носитель на основе диоксида кремния). Для домперидона наиболее подходящий механизм – мономолекулярная адсорбция, а для артемизинина – полимолекулярная. Кроме того, для обоих случаев показана возможность капиллярной конденсации, что вероятно связано с наличием в структуре адсорбентов микропор.

Таким образом, полученные результаты позволили выявить наиболее значимые параметры процесса сверхкритической адсорбции активных веществ в аэрогели, его зависимость от них. Данный процесс был проанализирован с применением общеизвестных механизмов адсорбции. Представленная работа, предложенные подходы и сформулированные выводы могут послужить значительным развитием теории процесса сверхкритической адсорбции активных веществ в аэрогели. Что особенно актуально, так как на данный момент не существует общеизвестной и универсальной теории данного процесса, который отличается высокой сложностью.

Глава 5. Исследование возможности применения композиций «аэрогель-активное вещество» в качестве систем доставки лекарственных средств

Основной целью создания новых систем доставки лекарственных средств является обеспечение максимального терапевтического эффекта. Традиционные лекарственные формы имеют ряд недостатков, одним из которых является использование завышенного количества активного вещества, которое на 1-2 порядка может превышать теоретически необходимое для достижения необходимого эффекта. Это связано с тем, что концентрация высвободившегося активного вещества значительно меньше по сравнению с необходимой терапевтической. Предлагаемый в данной работе подход по внедрению активных веществ в аэрогели посредством сверхкритической адсорбции позволяет получать композиции с улучшенным профилем высвобождения по сравнению с исходными субстанциями. Данный эффект может быть достигнут в том случае, когда адсорбированное вещество в порах аэрогеля находится преимущественно в аморфном состоянии. Однако, в каждом конкретном случае состояние вещества зависит от многих факторов, в том числе от параметров получения композиции. Таким образом, необходимо исследование этой проблемы.

В главе приведены результаты исследования композиций «аэрогель-активное вещество» различными методами. Для оценки состояния адсорбированных активных веществ в порах аэрогеля была проведена серия экспериментов с использованием метода рентгенофазового анализа, исследована стабильность адсорбированных активных веществ, спустя 6 месяцев хранения. Для оценки возможности использования полученных органических аэрогелей в качестве систем доставки лекарственных средств, был проведен тест «Растворение», согласно соответствующим фармакопейным статьям.

5.1 Исследование методом рентгенофазового анализа композиций «аэрогель-активное вещество» для оценки состояния адсорбированных активных веществ

Некоторые лекарственные вещества могут находиться в различных полиморфных модификациях. Полиморфизмом называют способность вещества существовать в двух или нескольких формах с различной кристаллической структурой, при этом химические свойства у таких веществ будут различны. В противоположность полиморфным структурам, аморфное состояние является в определенной степени неупорядоченным и метастабильным, поскольку свободная энергия в такой системе постоянно стремится к уменьшению, что в конечном счете может привести к кристаллизации.

До настоящего времени, лекарственные вещества в аморфном состоянии считались непригодными для фармацевтического производства, однако, на сегодняшний день многие исследования направлены на создание современных лекарственных форм именно в аморфном состоянии, поскольку лекарственные вещества в таком состоянии имеют большую скорость высвобождения, что влияет на фармакокинетические свойства конечного препарата. При растворении вещества из аморфного состояния не затрачивается энергия и время для разрушения кристаллической решетки, а значит, ускоряется процесс высвобождения вещества. Соединения в аморфном состоянии более химически активны, так как имеют большие значения энергии Гиббса в силу большей подвижности молекул. Сверхкритическая адсорбция веществ в поры аэрогеля может являться способом, позволяющим адсорбировать вещество преимущественно в аморфном состоянии [16].

Для определения присутствия в готовых фармацевтических композициях «аэрогель – активное вещество» кристаллических или аморфных фаз необходимо проведение качественного рентгенофазового анализа. Анализ заключается в изучении дифракционных картин соответствующих

исследуемыми образцам. Данные дифракционные картины получают путем исследования дифракции рентгеновского луча, направленного на исследуемый образец.

Каждое соединение в кристаллическом состоянии обладает некоторой уникальной структурой, характеризующейся пространственной группой симметрии, параметрами элементарной ячейки и распределением атомов в ячейке. Поэтому каждое соединение характеризуется собственной, уникальной дифрактограммой. При регистрации дифрактограммы смесей соединений результат представляет собой наложение дифрактограмм отдельных соединений, причем положение рефлексов, относящихся к отдельным фазам, не меняется, а относительная интенсивность зависит от содержания фаз в смеси.

Сравнивая положения и интенсивности рефлексов на экспериментальной дифрактограмме с дифрактограммами индивидуальных соединений, можно определить наличие или отсутствие того или иного соединения в смеси. В том случае, если соединение не имеет кристаллическую структуру, то есть элементы решетки расположены неупорядоченно, дифракционная картина не дает пиков, и можно наблюдать только рентгеноаморфное гало [184].

В рамках данной работы была проведена серия экспериментальных исследований методом рентгенофазового анализа для композиций «аэрогель – активное вещество», полученных в 4 главе работы, а именно:

- композиции «аэрогель – кетопрофен» с различными величинами массовой загрузки;
- композиции «аэрогель – нимесулид» с различными величинами массовой загрузки;
- композиции «аэрогель – лоратадин» с различными величинами массовой загрузки.

Эксперимент проводился в лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН.

Съемка проводилась на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, в геометрии Брэгга-Брентано с переменными механизированными щелями, никелевым фильтром и позиционно-чувствительным детектором LynxEye (рисунок 5.1).

Сканирование проводилось в широком угловом диапазоне с целью идентифицировать наибольшее количество дифракционных максимумов. Дифракционная кривая образца (дифрактограмма) представляет собой зависимость интенсивности дифрагированного рентгеновского пучка от двойного Брэгговского угла 2θ .



Рисунок 5.1 – Оборудование для проведения рентгенофазового анализа – рентгеновский дифрактометр Bruker D8 Advance

Каждому дифракционному максимуму на дифрактограмме соответствует определённое межплоскостное расстояние согласно уравнению Вульфа-Брэгга (уравнение 5.1).

$$2d \sin\theta = n \lambda, \quad (5.1)$$

где d – межплоскостное расстояние, θ – угол скольжения (брэгговский угол), n – порядок дифракционного максимума, λ – длина волны.

Для каждой фазы присуща определенная индивидуальная структура, которую можно охарактеризовать соответствующим набором дискретных значений межплоскостных расстояний. Исходя из уравнения Вульфа—Брэгга, при заданном значении длины волны λ , каждому значению межплоскостного расстояния соответствует линия на рентгенограмме под определенным углом θ . Таким образом, набору межплоскостных расстояний для каждой фазы на

рентгенограмме будет соответствовать определенная система дифракционных максимумов. Зная длину волны излучения и рассчитав угол θ , можно определить значения межплоскостных расстояний d/n . После определения набора d/n для исследуемого образца, его сравнивают с известными данными для соответствующих чистых образцов, после чего становится возможным качественно установить, какую фазу составляет данный образец.

При проведении рентгенофазового анализа в рамках данной работы были соблюдены следующие условия:

- длина волны 1.5418 \AA (Cu $K\alpha$),
- шаг съемки $0.02^\circ 2\theta$,
- съемка проводилась в угловом диапазоне $4 - 65^\circ 2\theta$ с вращением образца.

На рисунках 5.2 – 5.4 приведены рентгенограммы, полученные для композиций «аэрогель – активное вещество» с различной величиной массовой загрузки.

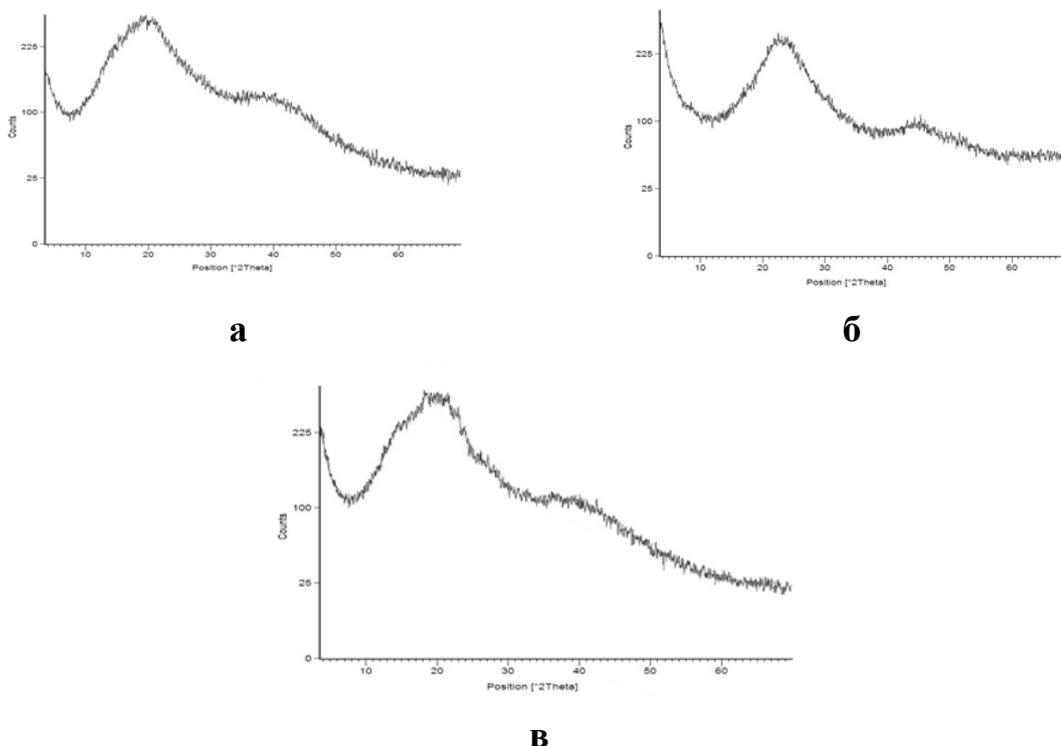


Рисунок 5.2 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – кетопрофен» с различной массовой загрузкой: а) 18.05 %, б) 19.36 %, в) 26.98 %

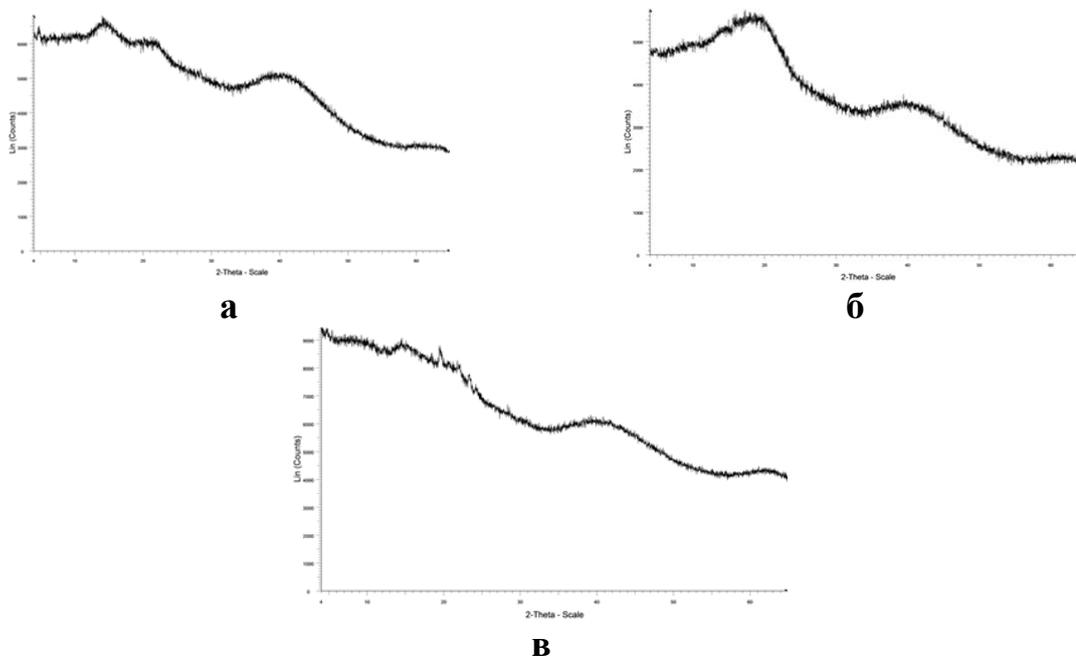


Рисунок 5.3 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – нимесулид» с различной массовой загрузкой: а) 5.50 %, б) 5.56 %, в) 14.96 %

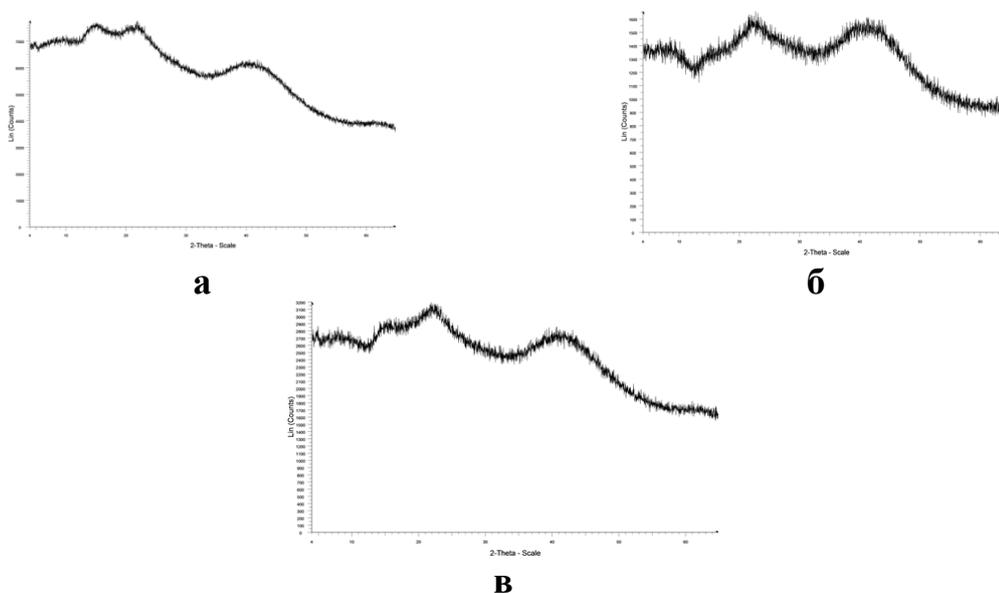


Рисунок 5.4 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – лоратадин» с различной массовой загрузкой: а) 24.32 %, б) 26.92 %, в) 30.55 %

На рентгенограммах для композиций «аэрогель – кетопрофен», «аэрогель – нимесулид» и «аэрогель – лоратадин» с различной величиной массовой загрузки не наблюдается пиков, соответствующих кристаллическому состоянию вещества. На полученных дифрактограммах можно заметить шумовую дорожку, возникновение которой объясняется

неравномерностью процесса испускания квантов рентгеновской трубкой или собственными шумами детектора. Итоговая рентгенограмма для каждого образца была получена наложением нескольких рентгенограмм (для каждого образца эксперимент повторялся). Полученные результаты качественного рентгенофазового анализа позволяют предположить, что адсорбированный лоратадин находится в порах аэрогеля преимущественно в аморфном состоянии.

Можно предположить, что на аморфизацию активных веществ могут влиять различные факторы, такие как: растворимость активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, его массовая загрузка, характеристики аэрогеля и взаимодействие между поверхностью аэрогеля и соответствующего активного вещества.

В литературных источниках для активных веществ выделяют три класса растворимости в сверхкритическом диоксиде углерода [185]:

- высоко растворимые ($\geq y \times 10^3$, моль активного вещества/моль смеси),
- средне растворимые ($y \times 10^5 - y \times 10^3$, моль активного вещества/моль смеси)
- плохо растворимые ($\leq y \times 10^5$, моль активного вещества/моль смеси).

В таблице 5.1 приведены характеристики соответствующих активных веществ, аэрогеля и полученных композиций «аэрогель – активное вещество».

Таблица 5.1

Характеристики активных веществ, аэрогеля и соответствующих композиций «аэрогель – активное вещество»

АФИ	Диаметр молекулы АФИ, нм	Растворимость	$S_{уд}$, м ² /г	$D_{пор}$, нм	Загрузка, %	Состояние				
лоратадин	0.987	средняя	512	27	24.32	аморфное				
					26.92					
					30.55					
нимесулид	0.867	средняя			512	27	5.50	аморфное		
							5.56			
							14.96			
кетопрофен	0.876	средняя					512	27	18.05	аморфное
									19.36	
									26.98	

Анализируя данные, приведенные в таблице, можно сделать вывод о том, что для данных композиций «аэрогель – активное вещество» величина массовой загрузки не оказывает влияние на состояние активного вещества. Увеличение массовой загрузки в 2.7 раза для композиций с лоратадином не сказалось на состоянии вещества. Для композиций с кетопрофеном при увеличении массовой загрузки в 1.5 раза состояние адсорбированного активного вещества также осталось аморфным. Для композиций с нимесулидом массовая загрузка увеличилась в 1.5 раза, при этом состояние адсорбированного активного вещества не изменилось. Число слоёв адсорбированного вещества для каждого образца (расчет представлен в 4 главе данной работы) не превышает один адсорбционный слой.

На процесс кристаллизации может оказывать влияние размер пор аэрогеля и размер молекулы адсорбируемого активного вещества. В данном исследовании средний диаметр пор аэрогеля почти в 30 раз больше диаметра молекул соответствующих активных веществ. Можно предположить, что выбранные активные вещества адсорбировались по всей поверхности пор аэрогеля, сохранив аморфную структуру, которая образовалась в ходе процесса сверхкритической адсорбции.

Еще одним фактором, который может влиять на состояние адсорбируемого активного вещества является его растворимость в среде сверхкритического диоксида углерода. Можно предположить, что существует некоторая критическая концентрация активного вещества в смеси «активное вещество – сверхкритический диоксид углерода» выше которой растворенное активное вещество начинает адсорбироваться в кристаллическом состоянии. При этом конкретное значение критической концентрации, вероятно, зависит от величины взаимодействия активного вещества с поверхностью аэрогеля. То есть для каждого активного вещества это значение будет различным. Однако ясно, что чем выше растворимость активного вещества в сверхкритическом растворителе, тем выше вероятность получения композиции, в которой активное вещество будет в кристаллической форме.

В рамках данной работы выбранные активные вещества (лоратадин, нимесулид и кетопрофен) относятся к группе среднерастворимых в среде сверхкритического диоксида углерода ($y \times 10^5$ - $y \times 10^3$ моль активного вещества/моль смеси). Для того, чтобы оценить состояние адсорбированных активных веществ с высокой растворимостью в сверхкритическом диоксиде углерода, была проведена дополнительная серия экспериментов с двумя модельными активными веществами: артемизинин и ибупрофен, которые относятся к группе высоко растворимых активных веществ в среде сверхкритического диоксида углерода [185].

Ибупрофен – нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. Структура молекулы кетопрофена представлена на рисунке 5.5.

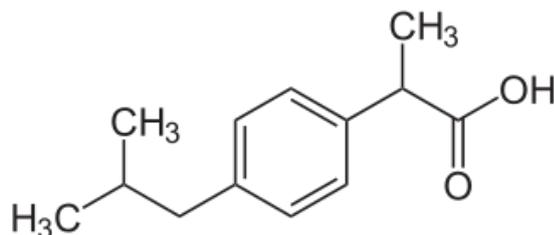


Рисунок 5.5 – Структурная формула ибупрофена

Данные о растворимости ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода представлены на рисунке 5.6, соответствующие значения приведены в таблице 5.2 [186].

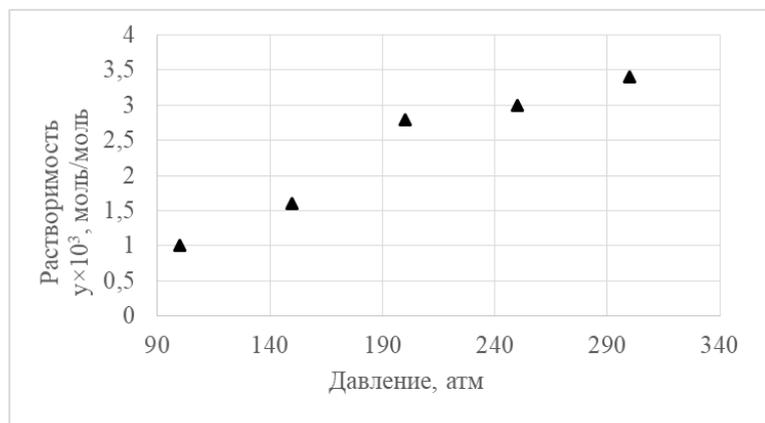


Рисунок 5.6 – Данные о растворимости ибупрофена при различном давлении и температуре 50°C

Растворимость ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода при
различном давлении

Температура, °С	Давление P, атм	Растворимость ($y \times 10^3$), моль/моль
50	100	1.0
	150	1.6
	200	2.8
	250	3.0
	300	3.4

Артемизинин – органическое вещество класса терпенов, обладает наиболее быстрым действием среди существующих в настоящее время лекарств против тропической малярии. Структура молекулы артемизинина представлена на рисунке 5.7.

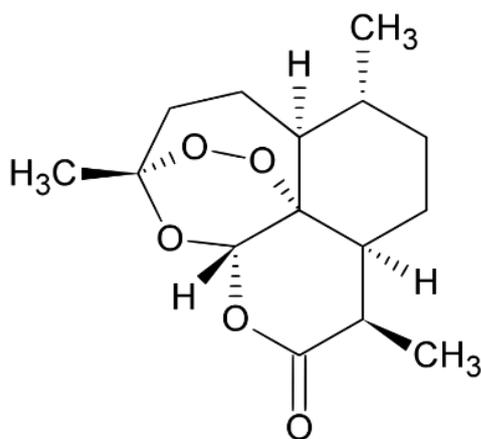


Рисунок 5.7 – Структурная формула артемизинина

Данные о растворимости артемизинина в сверхкритическом диоксиде углерода представлены на рисунке 5.8, соответствующие значения приведены в таблице 5.3 [170].

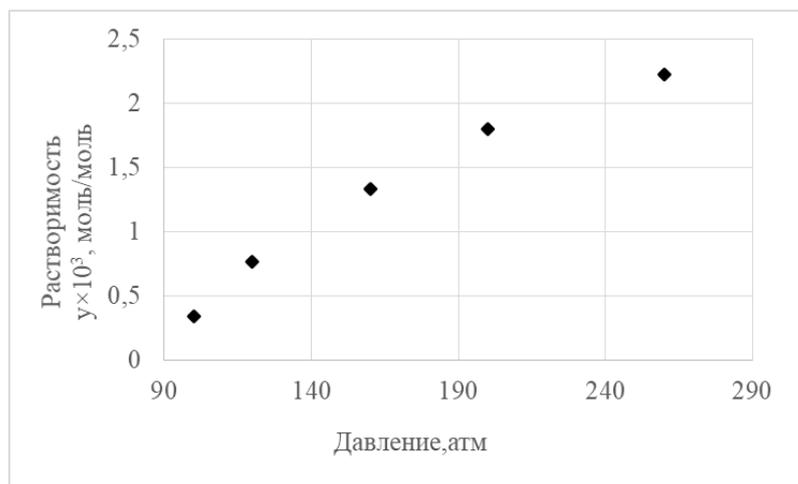


Рисунок 5.8 – Данные о растворимости артемизинина при различном давлении и температуре 45 °С

Полученные из литературных источников данные о растворимости выбранных модельных веществ показывают, что растворимость увеличивается с увеличением давления.

Таблица 5.3

Значения растворимости артемизинина в сверхкритическом диоксиде углерода при различном давлении

Температура, °С	Давление P, атм	Растворимость ($y \times 10^3$), моль/моль
45	100	0.342
	120	0.768
	160	1.337
	200	1.799
	260	2.226

Для проведения дополнительных экспериментов по адсорбции ибупрофена и артемизинина были выбраны параметры, аналогичные тем, что использовались для кетопрофена, нимесулида и лоратадина. Таким образом, процессы сверхкритической адсорбции проводились при давлении 200 атм и температуре 60°С. Ход экспериментального исследования аналогичен экспериментальному способу проведения процесса сверхкритической адсорбции (раздел 4.1.2)

Исследования полученных композиций «аэрогель на основе альгината натрия – ибупрофен» и «аэрогель на основе альгината натрия – артемизинин» методом рентгенофазового анализа проводились на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, в геометрии Брэгга-Брентано. Параметры измерений были выбраны аналогично тем, что были использованы для исследования композиций с кетопрофеном, нименсулидом и лоратадином.

На рисунке 5.9 приведены рентгенограммы, полученные для композиций «аэрогель – ибупрофен» с различной массовой загрузкой.

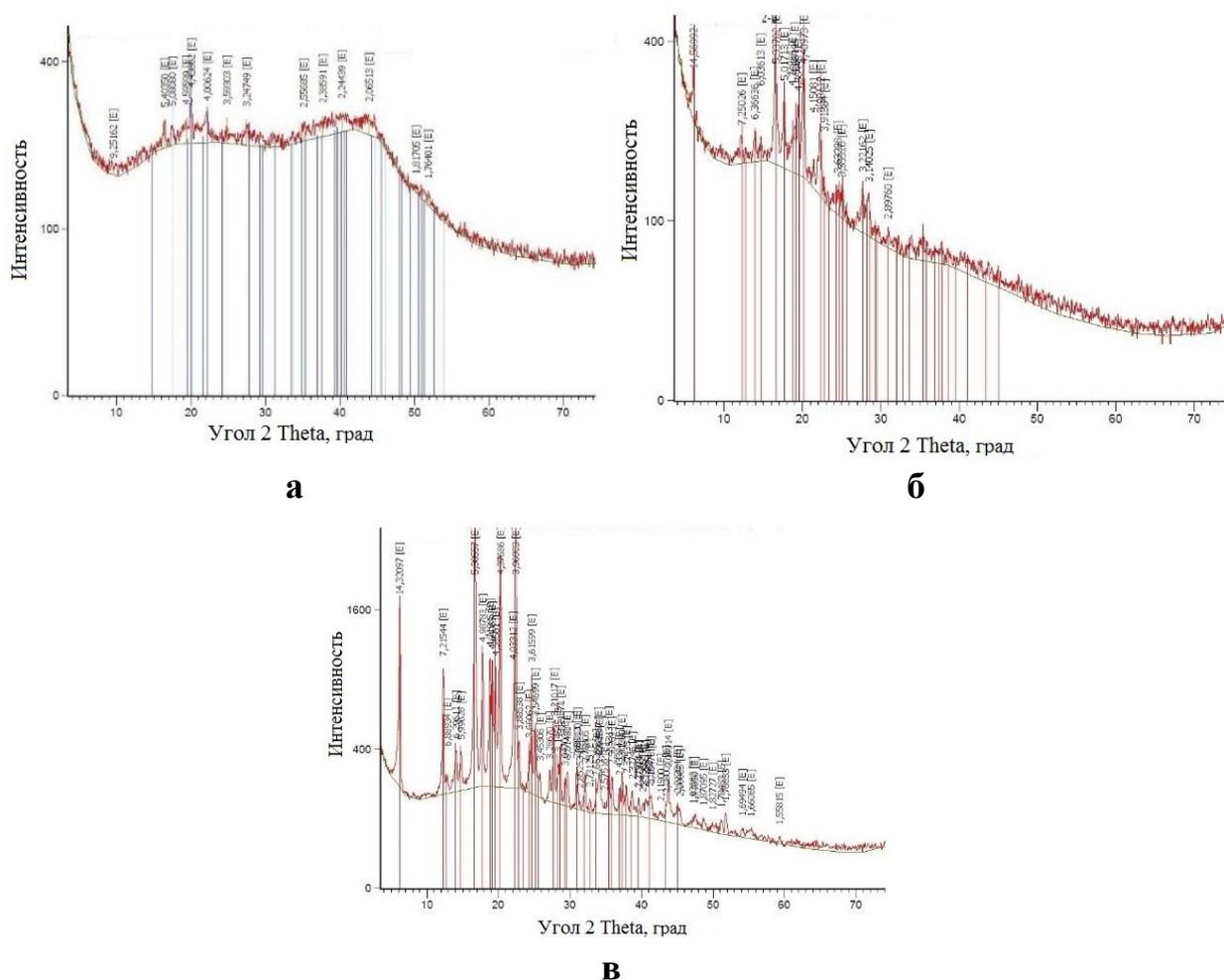


Рисунок 5.9 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – ибупрофен» с различной массовой загрузкой: а) 12.30 %, б) 24.15 %, в) 40.12 %

Для каждого образца была доли заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев. Данные представлены в таблице 5.4.

Результаты расчета доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для композиции «аэрогель – ибупрофен»

Активное вещество	Загрузка, масс%	n (SASA)	n (Ван-дер-Ваальс)
Ибупрофен	12.30	0.65	0.35
	24.15	1.49	0.79
	40.12	3.13	1.67

Результаты исследования композиций «аэрогель – ибупрофен» методом рентгенофазового анализа показали, что в случае увеличения массовой загрузки ибупрофена наблюдается появление пиков кристаллической фазы, интенсивность которых увеличивается по мере увеличения количества адсорбированного вещества. Рентгенограмма композиции с минимальной массовой загрузкой 12.30% не содержит пиков кристаллической фазы и адсорбированный ибупрофен находится преимущественно в аморфном состоянии. На рентгенограмме композиции с массовой загрузкой 24.15% можно увидеть появление пиков, которые говорят о наличии кристаллической фазы в исследуемом образце. Для композиции с максимальной массовой загрузкой 40.12% наблюдаются более интенсивные пики кристаллической фазы, что позволяет сделать предположение о том, что практически весь адсорбированный ибупрофен находится в кристаллическом состоянии, число адсорбционных слоёв для данного образца превысило единицу и составило 3.13 (расчет методом SASA) и 1.67 (расчет по Ван-дер-Ваальсу).

Поскольку проводимые в рамках данной работы исследования методом рентгенофазового анализа позволяют оценить состояние адсорбированных веществ только качественно, то не представляется возможным количественно оценить какой процент составляет кристаллическая фаза. Однако, полученные результаты качественного рентгенофазового исследования позволяют выявить зависимость состояния адсорбированного ибупрофена в аэрогель на основе альгината натрия от величины массовой загрузки.

Исследование состояния адсорбированного артемизинина в аэрогель на основе альгината натрия показали, что для композиции с массовой загрузкой 11.24% наблюдаются интенсивные пики кристаллической фазы. На рисунке 5.10 приведена рентгенограмма, полученная для композиции «аэрогель на основе альгината натрия – артемизинин».

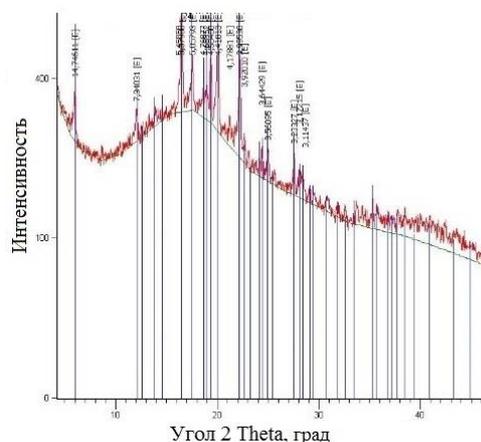


Рисунок 5.10 – Рентгенограмма композиции «аэрогель на основе альгината натрия– артемизинин» с массовой загрузкой 11.24%

Для образца была рассчитана доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев. Данные представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Результаты расчета доли заполнения адсорбционного слоя или числа адсорбционных слоев для композиции «аэрогель – артемизинин»

Активное вещество	Загрузка, масс%	n (SASA)	n (Ван-дер-Ваальс)
Артемизинин	11.24	0.39	0.27

Полученные результаты показали, что артемизинин адсорбируется в аэрогель на основе альгината натрия преимущественно в кристаллическом состоянии при относительно невысоких значениях массовой загрузки, чего не наблюдалось в случае адсорбции ибупрофена. Рассчитанное число слоёв для данного образца много меньше единицы. Возможным объяснением может служить влияние взаимодействия между активным веществом и поверхность аэрогеля. Если рассматривать систему «аэрогель на основе альгината натрия –

ибупрофен», то можно предположить, что, как и в случае с системой «аэрогель на основе альгината натрия – кетопрофен» может иметь место взаимодействие карбоксильных групп в составе молекулы ибупрофена с гидроксильными группами, которые находятся на поверхности аэрогеля на основе альгината натрия. В силу наличия такого рода взаимодействия ибупрофен может после сверхкритической адсорбции находиться в аэрогеле в аморфном состоянии, что подтверждают проведенные в рамках данной работы исследования. Однако, при увеличении концентрации сильно растворимого ибупрофена в смеси «ибупрофен – сверхкритический диоксид углерода» наблюдается образование кристаллической фазы.

Если рассматривать систему «аэрогель на основе альгината натрия-артемизинин», то можно предположить, что взаимодействие между активным веществом и поверхностью аэрогеля на основе альгината натрия будет минимальным. Артемизинин относится к классу сложных органических веществ (группа пероксидов), в состав которого входит эндопероксидный мостик. Отсутствие взаимодействия углеводородных радикалов в составе молекулы артемизинина с гидроксильными группами на поверхности аэрогеля, приводит к адсорбции артемизинина преимущественно в кристаллическом состоянии.

По полученным данным можно сделать вывод о том, что в исследуемых системах на состояние адсорбированных активных веществ оказали влияние растворимость соответствующих веществ в сверхкритическом диоксиде углерода, а также взаимодействие между активным веществом и поверхностью аэрогеля. Для более глубокого исследования процесса, были собраны и проанализированы экспериментальные данные по сверхкритической адсорбции различных активных веществ в различные аэрогельные матрицы, полученные из различных литературных источников [16, 90, 100, 103, 162, 187–189]. Данные представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7

Данные экспериментальных исследований процесса сверхкритической адсорбции

АФИ	Диаметр молекулы АФИ, нм	Растворимость АФИ в ск-СО ₂	Аэрогель	Sуд, м ² /г	Vпор, см ³ /г	Загрузка АФИ в аэрогель, %масс	Состояние после РФА	n SASA	n ВДВ
Кетопрофен	0.876	средняя [$y \times 10^5 - y \times 10^3$]	кремний+желатин (3,7%)	704	-	14	аморфное	0.46	0.26
			кремний+желатин (11%)	527	-	14	-	0.62	0.35
			кремний+желатин (18%)	390	-	15	-	0.91	0.51
			кремний+желатин (24%)	303	-	11	-	0.82	0.46
			альгинат	330	1.70	18.03	аморфное	16.4	0.92
			альгинат+пектин	476	4.50	15.97	аморфное	0.98	0.55
			альгинат+каррагенан	406	3.70	14.53	аморфное	1.03	0.58
			пектин	397	-	14.01	-	0.82	0.46
			кремний	1000	-	15.38	-	0.36	0.20
Ибупрофен	0.860	высокая [$\geq y \times 10^3$]	кремний+желатин (3,7%)	704	-	24	аморфное	1.07	0.57
			кремний+желатин (11%)	527	-	23	-	1.35	0.72

Продолжение таблицы 5.7

АФИ	Диаметр молекулы АФИ, нм	Растворимость АФИ в ск-СО ₂	Аэрогель	Суд, м ² /г	Упор, см ³ /г	Загрузка АФИ в аэрогель, %масс	Состояние после РФА	n SASA	n ВДВ
Ибупрофен	0.860	высокая [≥у×10 ³]	кремний	567		18.00	аморфное	1.29	0.49
			альгинат	309	0.96	25.26	крист.	2.61	1.39
			шелковый белок	424	-	20.00	аморфное	1.41	0.75
			крахмал	72.5	-	10.00	-	7.46	3.98
			крахмал	90.3	-	22.00	-	2.82	1.51
Бензойная кислота	0.664	высокая [≥у×10 ³]	кремний	1182	10.00	30.02	крист.	1.28	0.51
			кремний	1182	10.00	34.98	крист	1.61	0.64
			кремний	864	10.10	14.97	аморфное	0.72	0.28
			кремний	864	10.10	21.01	крист.	1.09	0.43
			альгинат	524	-	18.92	-	1.58	0.62
			альгинат	309	0.96	11.66	аморфное	1.50	0.60
			пектин	397	-	14.66	-	1.53	0.60

Продолжение таблицы 5.7

АФИ	Диаметр молекулы АФИ, нм	Растворимость АФИ в ск-СО ₂	Аэрогель	Sуд, м ² /г	Vпор, см ³ /г	Загрузка АФИ в аэрогель, %масс	Состояние после РФА	n SASA	n ВДВ
Трифлузал	0.820	высокая	кремний	476	0.75	17.01	аморфное	0.87	0.63
			кремний	200	0.05	03.29	аморфное	0.34	0.25
			кремний+желатин	704	-	28.98	аморфное	1.17	0.85
			альгинат	430	0.86	04.12	аморфное	0.20	0.15
Нафталин	0.709	высокая [≥y×10 ³]	кремний	1014	4.60	45.89	крист	5.61	1.17
			кремний	1054	4.10	36.99	крист	3.74	0.78
Ментол	0.823	средняя [y×10 ⁵ - y×10 ³]	кремний	967	4.60	23.31	аморфное	0.65	0.35
			кремний	798	3.80	07.24	аморфное	0.20	0.11
Парацетамол	0.724	средняя [y×10 ⁵ - y×10 ³]	крахмал	73	0.47	10.00	-	4.23	2.01
			крахмал	90	0.37	25.00	-	10.19	4.83

Для каждого активного вещества указан диаметр молекулы, а также класс его растворимости в среде сверхкритического диоксида углерода. Для соответствующих аэрогелей указаны площадь удельной поверхности и объем пор (если было указано в литературном источнике). Для полученных композиций приведены данные о величине массовой загрузки и состоянии адсорбированного активного вещества, которые получены с использованием метода рентгенофазового анализа (если было указано в литературном источнике). Для каждой композиции «аэрогель – активное вещество» была рассчитана доля заполнения адсорбционного слоя или число адсорбционных слоев. Для расчета использовались два способа, описание которых приведено в главе 4 данной работы. Таким образом, было обработано 35 экспериментальных данных, полученных из различных литературных источников.

Анализ данных показал, что в некоторых случаях адсорбция активных веществ в кристаллическом состоянии наблюдается для веществ, которые относятся к классу высоко растворимых в сверхкритическом диоксиде углерода. При этом для веществ с низкой и средней растворимостью адсорбированное вещество находится в аморфном состоянии. Это подтверждает ранее сделанное предположение о влиянии растворимости активного вещества на его состояние после сверхкритической адсорбции.

Число адсорбционных слоёв для тех случаев, когда вещество в адсорбированном состоянии находится в кристаллическом состоянии, много больше единицы. Исключением являются только композиции с бензойной кислотой. Таким образом, во многих случаях расчет адсорбционных слоёв может быть использован для прогнозирования состояния адсорбируемых активных веществ. Если подробнее рассмотреть композиции с бензойной кислотой, то можно заметить, что площадь удельной поверхности аэрогелей, в которые вещество адсорбировалось в кристаллическом состоянии, имеет высокие значения (более 850 м²/г). Возможно, в силу высокой растворимости бензойная кислота осаждается в кристаллическом состоянии на поверхности

аэрогеля, а в силу высокой площади этой поверхности, не происходит заполнения адсорбционного слоя.

Для композиций, в которых активные вещества находятся в аморфном состоянии, число адсорбционных слоёв не превышает единицу. Это дополнительное подтверждение того, что предварительный расчет числа адсорбционных слоёв может быть использован как вспомогательный инструмент для оценки состояния адсорбированных активных веществ. Данный подход требует экспериментального подтверждения.

В настоящее время в научно-технической литературе представлено недостаточное количество экспериментальных данных по получению композиций на основе аэрогелей с применением сверхкритической адсорбции, которые сопряжены с исследованием состояния адсорбированного вещества. Таким образом, полученные выводы требуют дополнительного подтверждения, но могут быть использованы для предварительного предсказания состояния адсорбированного в аэрогель активного вещества в зависимости от различных факторов.

На основании проведенных исследований выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на состояние активных веществ, адсорбированных в аэрогель, а именно: растворимость активного вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, массовая загрузка активного вещества в аэрогель, наличие или отсутствие взаимодействия между молекулами на поверхности аэрогеля и молекулами активного вещества (взаимодействие «аэрогель-активное вещество»).

Сводные данные по проведенным в рамках работы экспериментальным исследованиям и по результатам анализа данных из литературных источников приведены в таблице 5.8.

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	аморфное или кристаллическое
высокая	> 20	нет	кристаллическое
средняя	< 20	да	аморфное
средняя	< 20	нет	аморфное
средняя	> 20	да	аморфное
средняя	> 20	нет	аморфное

Данные исследования требуют дальнейшего, более подробного изучения, поскольку механизмы сверхкритической адсорбции мало изучены и включают в себя множество различных факторов, которые должны быть учтены при оценке состояния адсорбированных активных веществ. Тем не менее, результаты, полученные в ходе данной работы, могут внести существенный вклад в развитие теории сверхкритической адсорбции.

5.2 Исследование методом рентгенофазового анализа состояния адсорбированных активных веществ в композициях «аэрогель – активное вещество» через 6 месяцев для оценки стабильности

Основным недостатком аморфного состояния вещества является нестабильность такого состояния. Кристаллическое состояние вещества всегда более устойчиво, в том время как для аморфных состояний может

наблюдаться самопроизвольный переход из аморфного состояния в кристаллическое [101]. Это объясняет необходимость тестирования полученных композиций на стабильность аморфного состояния вещества через заданный промежуток времени.

На самопроизвольную кристаллизацию могут повлиять такие факторы, как температура, влажность, различные механические факторы (к примеру, транспортировка и встряхивание). В ходе хранения композиций «аэрогель – активное вещество», на данные образцы могут влиять все вышеперечисленные факторы. Для того, чтобы оценить состояние активного вещества в составе полученных композиций, была проведена серия повторных исследований методом рентгенофазового анализа. Полученные композиции хранились в течение 6 месяцев при комнатной температуре. Кроме этого, анализируемые образцы подвергались механическим воздействиям, которые, как правило, сопутствуют процессу транспортировки и хранения (встряхивание образцов, нахождение под воздействием солнечного излучения, температурные перепады). На рисунках 5.11 – 5.13 приведены рентгенограммы, полученные для композиций «аэрогель – лоратадин» спустя 6 месяцев хранения.

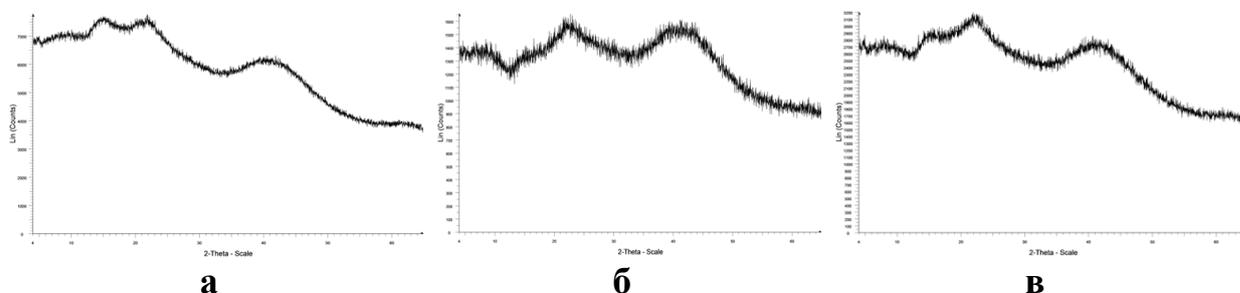


Рисунок 5.11 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – лоратадин»

с различной массовой загрузкой через 6 месяцев: а) 17.58 %, б) 24.32 %, в) 26.92 %

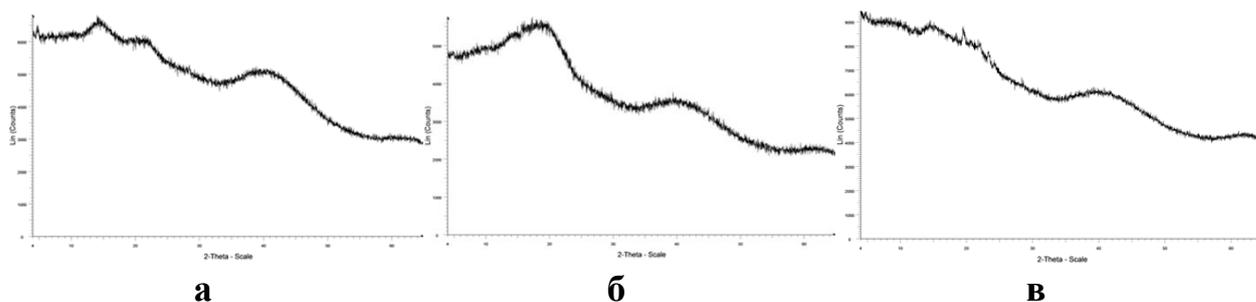
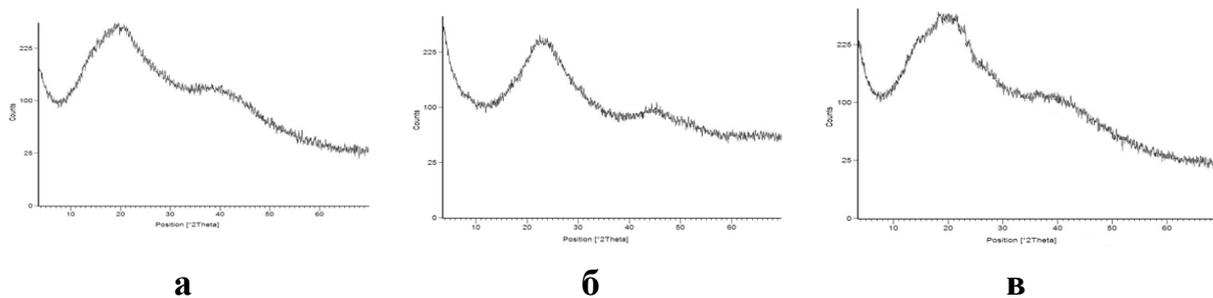


Рисунок 5.12 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – нимесулид»

с различной массовой загрузкой спустя 6 месяцев: а) 5.49 %, б) 5.56 %, в) 14.96 %



а **б** **в**
 Рисунок 5.13 – Рентгенограммы композиций «аэрогель – кетопрофен» с различной массовой загрузкой: а) 18.05 %, б) 19.36 %, в) 26.98 %

На рентгенограммах для композиций «аэрогель на основе альгината натрия – лоратадин», «аэрогель на основе альгината натрия – нимесулид» и «аэрогель на основе альгината натрия – кетопрофен» с различной величиной массовой загрузки не наблюдается пиков, соответствующих кристаллическому состоянию вещества спустя 6 месяцев хранения. Полученные результаты качественного рентгенофазового анализа позволяют предположить, что адсорбированный кетопрофен находится в порах аэрогеля преимущественно в аморфном состоянии спустя 6 месяцев хранения, в том числе и после воздействия различных внешних факторов.

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что хранение композиций «аэрогель – активное вещество» в течение 6 месяцев при воздействии различных внешних факторов, не повлияло на стабильность адсорбированных активных веществ.

5.3 Исследование кинетики высвобождения адсорбированных активных веществ из композиций «аэрогель – активное вещество»

Растворимость лекарственного вещества является важной характеристикой, методы определения которой представлены в государственных фармакопеях. Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лекарственной формы.

Проведен тест «Растворение», в рамках которого была исследована кинетика высвобождения активных веществ в полученных композициях «аэрогель – активное вещество», где активное вещество находится в аморфном состоянии, и проведено сравнение с кинетикой растворения соответствующих активных веществ в кристаллическом состоянии. Условия проведения растворения должны быть максимально приближены к физиологическим параметрам. Тест «Растворение» проводится в соответствии со стандартами фармакопейной статьи ОФС 42-0003-04 «Растворение». Согласно стандартам фармакопеи, растворение нимесулида и кетопрофена проводится в фосфатном буфере со значением рН 6.8 [179]. Лоратадин растворяют в солянокислом буфере со значением рН 1.2, согласно фармакопейной статье [180].

Тест «Растворение» проводился на приборе SOTAX AT 7 Smart (рисунок 5.14а). Объем среды растворения – 900 мл, температура – 37°C. Скорость вращения корзинки – 100 об/мин. Время отбора проб – через каждые 5 минут после начала испытания. Объем пробы – 5 мл. Количественное определение растворенного вещества проводилось методом УФ-спектрофотометрии на спектрофотометре ПЭ-5400УФ (рисунок 5.14б). В качестве раствора сравнения используется соответствующий растворитель (растворитель, в котором проводится процесс растворения для соответствующего модельного вещества).

Для каждого соединения были сняты спектры поглощения, определены длины волн максимума поглощения и построены калибровочные кривые зависимости оптической плотности от концентрации. Для этого готовятся растворы стандартных образцов с заданной концентрацией в соответствующем растворителе. Перед измерением стандартные растворы фильтруются.



а



б

Рисунок 5.14 – Оборудование для проведения аналитических исследований:
а – прибор для проведения теста «Растворение», б – спектрофотометр ПЭ-5400УФ

По результатам измерений оптической плотности всех проб, отобранных через определенные промежутки времени, были установлены концентрации этих растворов.

На основании полученных данных были построены и сравнены кинетические кривые растворения для каждой композиции. Кинетические кривые растворения композиций «аэрогель – активное вещество», сравнивались с кинетическими кривыми соответствующих активных веществ в кристаллическом состоянии. В качестве основного критерия оценки был выбран такой параметр как время высвобождения 50% активного вещества ($T_{50\%}$).

Кинетика высвобождения композиции «аэрогель на основе альгината натрия-кетопрофен»

Растворение кетопрофена проводится в нейтральной среде фосфатного буфера, рН 6.8, согласно фармакопее. Перед проведением процесса растворения определяется длина волны, которая соответствует максимуму спектра поглощения кетопрофена. Для кетопрофена максимальная оптическая плотность пика соответствует длине волны 298 нм, рисунок 5.15(а). На рисунке представлен спектр поглощения для раствора кетопрофена с концентрацией 0.1 г/л. Для определения концентрации кетопрофена относительно оптической плотности строится калибровочная кривая, где

растворы различных концентраций соотносятся со значением соответствующих оптических плотностей.

На рисунке 5.15(б) изображена калибровочная кривая кетопрофена.

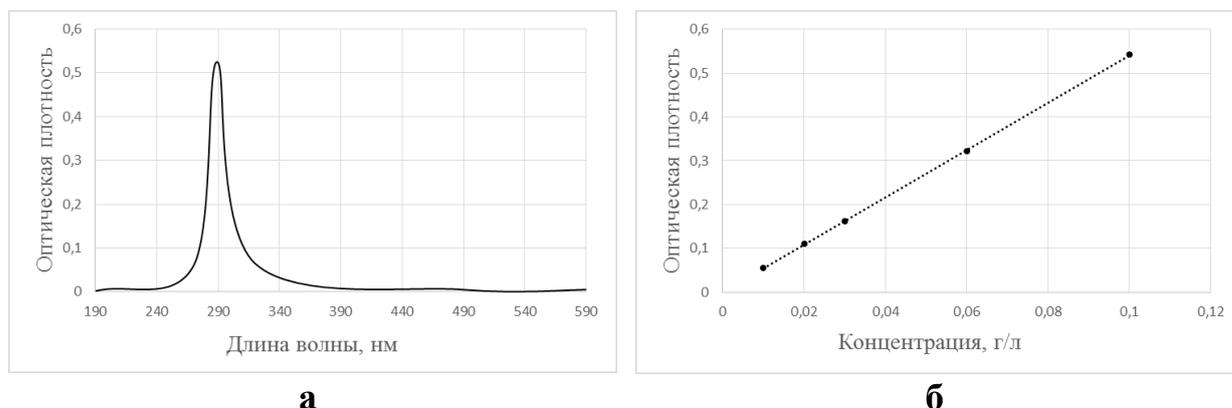


Рисунок 5.15 – Спектрофотометрические исследования растворов кетопрофена:
а – спектр поглощения, б – калибровочная кривая

Построены кинетические кривые высвобождения композиции «аэрогель – кетопрофен» и кинетические кривые высвобождения кетопрофена в кристаллической форме (рисунок 5.16).

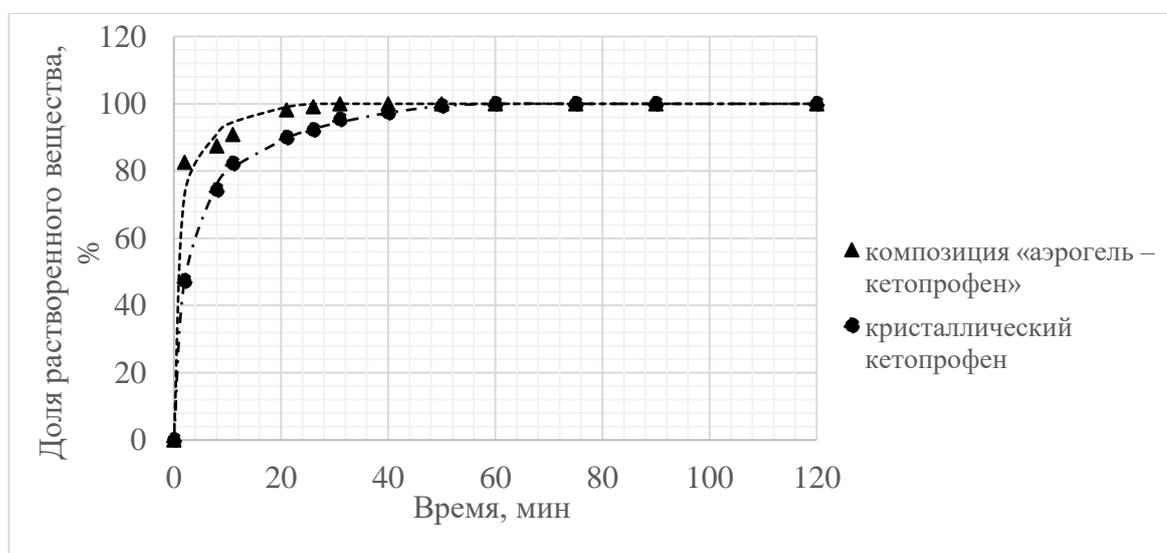


Рисунок 5.16 – Кинетические кривые растворения фармацевтической композиции «аэрогель – кетопрофен» и кристаллического кетопрофена

Время высвобождения 50% кетопрофена из композиции «аэрогель – кетопрофен» уменьшилось в 2.2 раза по сравнению с кетопрофеном в кристаллическом состоянии. Можно проследить тенденцию уменьшения времени полного высвобождения активного вещества в случае кетопрофена в

составе аэрогельной композиции. Из графика видно, что максимальная концентрация активного вещества в растворе достигается в течение 50 минут в случае кристаллического кетопрофена и 20 минут – в случае кетопрофена в составе аэрогельной композиции.

Кинетика высвобождения композиции «аэрогель на основе альгината натрия – нимесулид»

Согласно фармакопее, исследование проводится в нейтральной среде, для чего используется фосфатный буферный раствор со значением pH 6.8. Перед проведением растворения определялась длина волны, которая соответствует максимуму спектра поглощения нимесулида. Максимальная оптическая плотность пика соответствует длине волны 389 нм, рисунок 5.17(а). Данный спектр соответствует растворам нимесулида различных концентраций.

Для определения концентрации нимесулида относительно оптической плотности строится калибровочная кривая, где растворы различных концентраций соотносятся со значением оптической плотности. На рисунке 5.17(б) представлена калибровочная кривая нимесулида.

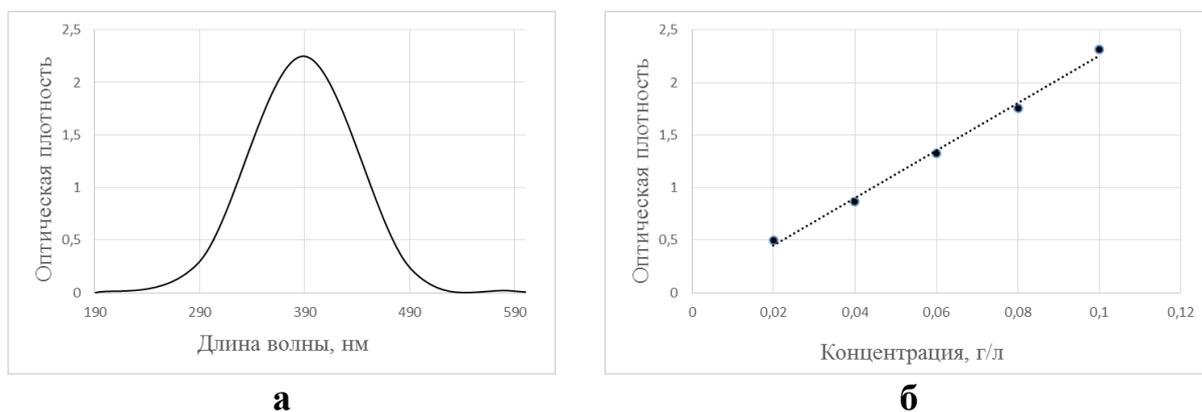


Рисунок 5.17 – Спектрофотометрические исследования растворов нимесулида:

а – спектр поглощения, б – калибровочная кривая

Для исследования кинетики высвобождения нимесулида, адсорбированного в аэрогельную матрицу, и кристаллического нимесулида были построены кинетические кривые. На рисунке 5.18 представлены кинетические кривые высвобождения композиции «аэрогель – нимесулид» в

сравнении с кинетическими кривыми высвобождения нимесулида в кристаллической форме.

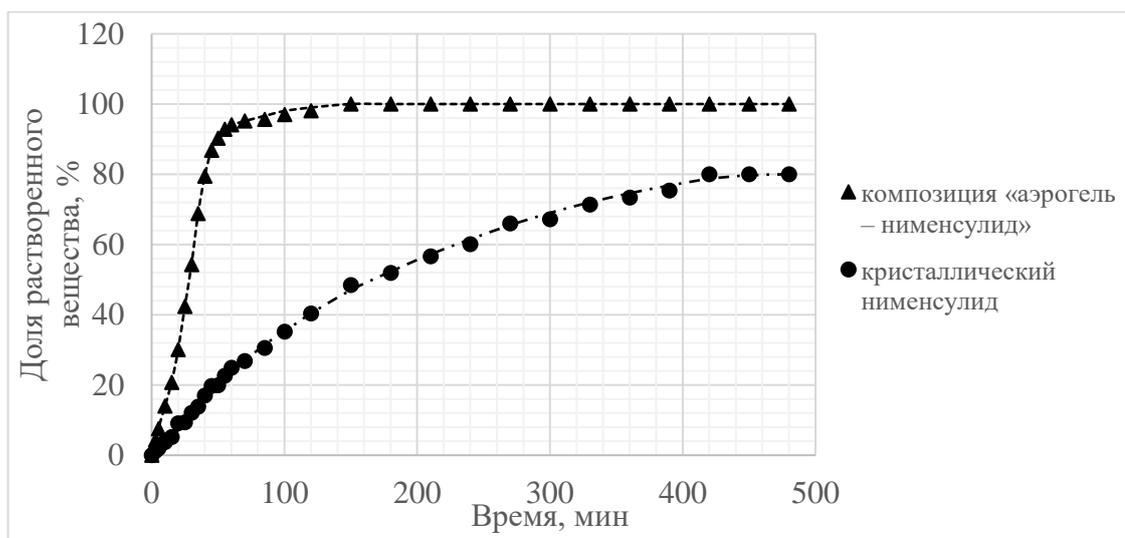


Рисунок 5.18 – Кинетические кривые высвобождения композиции «аэрогель – нимесулид» в сравнении с нимесулидом в кристаллическом состоянии

Время высвобождения 50% нимесулида из композиции «аэрогель – нимесулид» уменьшилось в 6.6 раз по сравнению с нимесулидом в кристаллическом состоянии. Показано, что за 480 минут (8 часов) кристаллический нимесулид растворился не полностью, а только на 80%, в то время как нимесулид в составе аэрогелевой композиции растворился более чем на 99% за два часа. Анализируя полученные кинетические кривые, можно сделать вывод о том, что разница профилей высвобождения значительная. Уже через 2 часа после начала эксперимента растворилось более 99% нимесулида в составе аэрогелевой композиции, в то время, как кристаллический нимесулид за 8 часов эксперимента растворился только на 80%.

Кинетика высвобождения композиции «аэрогель на основе альгината натрия – лоратадин»

Растворение лоратадина, согласно стандартам фармакопеи, проводится в среде солянокислого буфера со значением pH 1.2. Свойства используемой среды растворения приближены к среде желудочного сока. Определен пик спектра поглощения для лоратадина и длина волны, соответствующая этому

пику – 303 нм. На рисунке 5.19(а) представлен спектр поглощения для раствора лоратадина различных концентраций. Для определения концентрации активного вещества относительно оптической плотности строится калибровочная кривая, где растворы различных концентраций соотнесены со значением оптической плотности. На рисунке 5.19(б) изображена калибровочная кривая лоратадина.

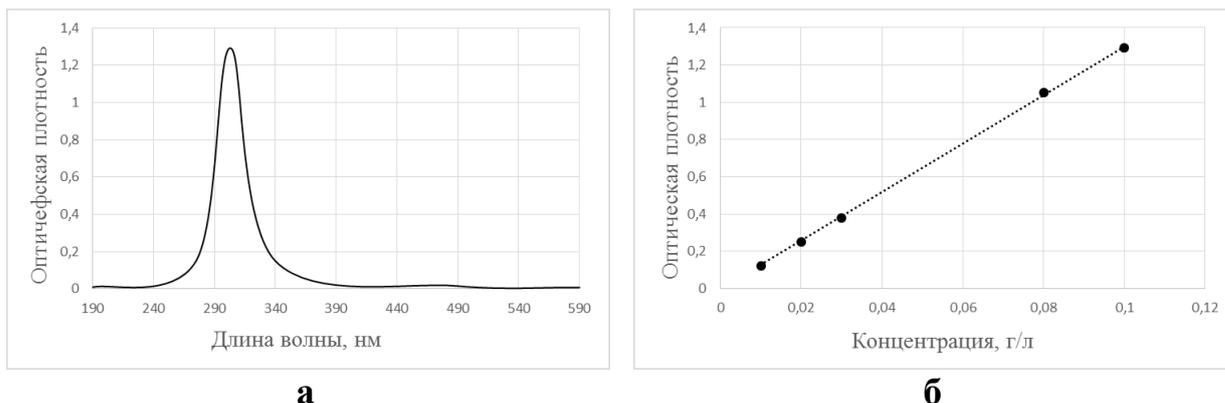


Рисунок 5.19 – Спектрофотометрические исследования растворов лоратадина:
а – спектр поглощения, б – калибровочная кривая

Получены кривые кинетики высвобождения лоратадина, адсорбированного в аэрогель и кривые кинетики высвобождения кристаллического лоратадина. На рисунке 5.20 представлены кинетические кривые высвобождения композиции «аэрогель – лоратадин» в сравнении с лоратадином в кристаллическом состоянии в осях изменения концентрации (г/л) со временем (мин).

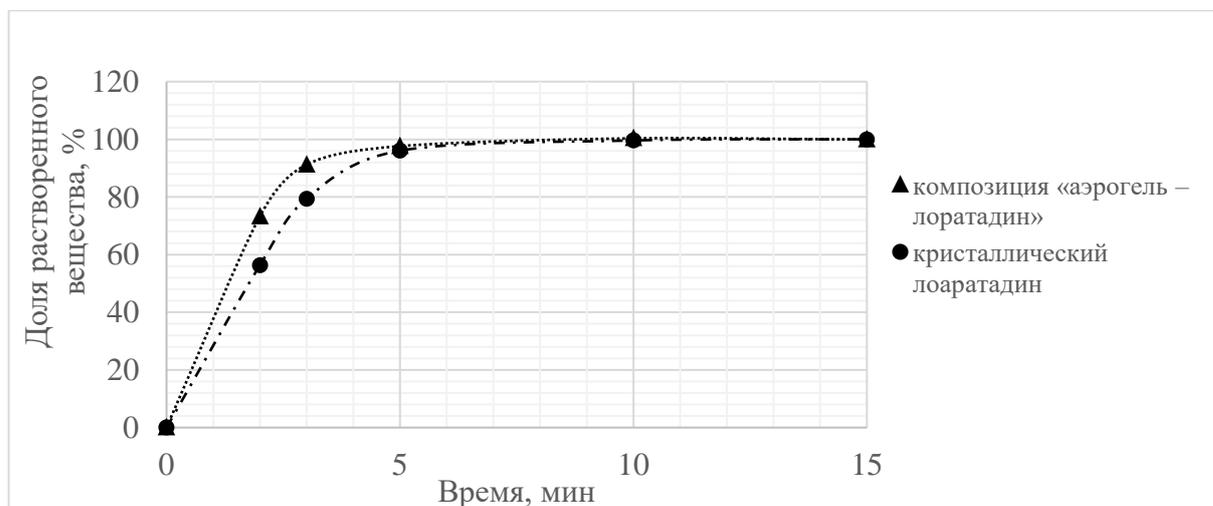


Рисунок 5.20 – Кинетические кривые высвобождения композиции «аэрогель – лоратадин» в сравнении с лоратадином в кристаллическом состоянии

Время высвобождения 50% лоратадина из композиции «аэрогель – лоратадин» уменьшилось в 1.58 раза по сравнению с лоратадином в кристаллическом состоянии. Сравнение профилей высвобождения лоратадина в различном состоянии, показало, что лоратадин в составе аэрогелевой композиции, высвобождается и переходит в растворенное состояние быстрее, по сравнению с кристаллическим лоратадином.

В таблице 5.9 приведены данные экспериментальных исследований, а именно результаты теста «Растворение» для всех аэрогелевых композиций, исследуемых в данной части работы.

Таблица 5.9

Результаты теста «Растворение» для композиций «аэрогель – активное вещество»

Композиция «аэрогель – активное вещество»	T_{50%}, мин	Сокращение T_{50%}, мин
«Аэрогель - лоратадин»	1.2	1.6
Кристаллический лоратадин	1.9	
«Аэрогель - нимесулид»	25	6.6
Кристаллический нимесулид	165	
«Аэрогель - кетопрофен»	0.5	2.2
Кристаллический кетопрофен	1.1	

На основании полученных результатов исследования кинетики высвобождения для композиций «аэрогель – активное вещество» можно сделать вывод о том, что адсорбированные в поры аэрогелей активные вещества намного быстрее переходят в модельный раствор, нежели их кристаллические аналоги. Сравнение профилей высвобождения композиций с профилями высвобождения аналогичных чистых веществ 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 новые фармацевтические формы лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Представленные в главе 5 данные позволяют заключить, что процесс сверхкритической адсорбции активных веществ в аэрогель на основе альгината натрия позволяет получать композиции с улучшенными фармакокинетическими свойствами, в которых адсорбированное вещество находится в аморфном состоянии, стабильность которого подтверждена исследованиями спустя 6 месяцев хранения. Таким образом, показано, что аэрогель является перспективным для использования в качестве систем доставки лекарственных средств.

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 полученных композициях «аэрогель – активное вещество» 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. Подтверждена возможность использования данных композиций в качестве систем доставки лекарственных средств с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Список использованной литературы

1. Кафаров В.В. Методы кибернетики в химии и химической технологии. М.: Химия, 1976. 462 с.
2. Кафаров В.В., Мешалкин В.П. Анализ и синтез химико-технологических систем. М.: Химия, 1991. 432 с.
3. Кафаров В.В., Глебов М.Б. Математическое моделирование основных процессов химических производств. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.
4. Aegerter M. A., Leventis N., Koebel M. Aerogels Handbook. New York: Springer. – 2011. – 932 P.
5. Pierre A.C., Pajonk G.M. Chemistry of Aerogels and Their Applications // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102, № 11. – P. 4243–4266.
6. Ulker Z., Erkey C. An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems // Journal of Controlled Release. – 2014. – Vol. 177. – P. 51–63.
7. Ahmadi M., Madadlou A., Saboury A.A. Whey protein aerogel as blended with cellulose crystalline particles or loaded with fish oil // Food Chemistry. – 2016. – Vol. 196. – P. 1016–1022.
8. Lu T. et al. Composite aerogels based on dialdehyde nanocellulose and collagen for potential applications as wound dressing and tissue engineering scaffold // Composites Science and Technology. – 2014. – Vol. 94. – P. 132–138.
9. Liebner F. et al. Bacterial Cellulose Aerogels: From Lightweight Dietary Food to Functional Materials. 1107th ed. ACS Symposium Series. – 2012. – Vol. 4. 57 – 74 P.
10. Gromadzińska E. et al. Microporous monoliths obtained by supercritical drying of plant structures // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 102. – P. 92–97.
11. Ulker Z., Erkey C. Experimental and theoretical investigation of drug loading to silica alcogels // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 106. – P. 34–41.

12. Martins M. et al. Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 106. – P. 152–159.
13. Ubeyitogullari A., Ciftci O.N. Formation of nanoporous aerogels from wheat starch // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 147. – P. 125–132.
14. Veronovski A. et al. Characterisation of biodegradable pectin aerogels and their potential use as drug carriers // *Carbohydrate Polymers*. – 2014. – Vol. 113. – P. 272–278.
15. Selmer I. et al. Development of egg white protein aerogels as new matrix material for microencapsulation in food // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 106. – P. 42–49.
16. García-González C.A. et al. Polysaccharide-based aerogel microspheres for oral drug delivery // *Carbohydrate Polymers*. – 2015. – Vol. 117. – P. 797–806.
17. Wang L., Sánchez-Soto M., Abt T. Properties of bio-based gum Arabic/clay aerogels // *Industrial Crops and Products*. – 2016. – Vol. 91. – P. 15–21.
18. Wan C., Li J. Graphene oxide/cellulose aerogels nanocomposite: Preparation, pyrolysis, and application for electromagnetic interference shielding // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 150. – P. 172–179.
19. Wang X. et al. Fabrication and characterization of nano-cellulose aerogels via supercritical CO₂ drying technology // *Materials Letters*. – 2016. – Vol. 183. – P. 179–182.
20. Abhari N., Madadlou A., Dini A. Structure of starch aerogel as affected by crosslinking and feasibility assessment of the aerogel for an anti-fungal volatile release // *Food Chemistry*. – 2017. – Vol. 221. – P. 147–152.
21. Salam A. et al. Crosslinked hemicellulose citrate–chitosan aerogel foams // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 84, № 4. – P. 1221–1229.
22. Tkalec G. et al. Optimisation of critical parameters during alginate aerogels production // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2016. – Vol. 443. – P. 112–117.

23. García-González C.A. et al. Preparation of tailor-made starch-based aerogel microspheres by the emulsion-gelation method // *Carbohydrate Polymers*. – 2012. – Vol. 88, № 4. – P. 1378–1386.
24. Alnaief M., Smirnova I. In situ production of spherical aerogel microparticles // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 1118–1123.
25. Абрамзон А.А. Эмульсии. Л.: ХИМИЯ, 1972. – 448 с.
26. Jurgelane I., Sevjakova V., Dzene L. Influence on illitic clay addition on the stability of sunflower oil in water emulsion // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2017. – Vol. 529. – P. 178–184.
27. Tyowua A.T., Yiase S.G., Binks B.P. Double oil-in-oil-in-oil emulsions stabilised solely by particles // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2017. – Vol. 488. – P. 127–134.
28. García-González C.A., Smirnova I. Use of supercritical fluid technology for the production of tailor-made aerogel particles for delivery systems // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 79. – P. 152–158.
29. Maleki H. et al. Synthesis and biomedical applications of aerogels: Possibilities and challenges // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2016. – Vol. 236. – P. 1–27.
30. The European Polysaccharide Network of Excellence: Research Initiatives and Results. 12th ed. / ed. Navard P. Springer Science & Business Media. – 2012. – 401 P.
31. Aguiar J., Estevinho B.N., Santos L. Microencapsulation of natural antioxidants for food application – The specific case of coffee antioxidants – A review // *Trends in Food Science & Technology*. – 2016. – Vol. 58. – P. 21–39.
32. Del Gaudio P. et al. Mechanisms of formation and disintegration of alginate beads obtained by prilling // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2005. – Vol. 302, № 1–2. – P. 1–9.
33. Hallé J.P. et al. Studies on small (< 300 microns) microcapsules: II--Parameters governing the production of alginate beads by high voltage electrostatic pulses // *Cell Transplant*. – 1994. – Vol. 3, № 5. – P. 365–372.

34. Manojlovic V. et al. Immobilization of cells by electrostatic droplet generation: a model system for potential application in medicine // *Int J Nanomedicine*. – 2006. – Vol. 1, № 2. – P. 163–171.
35. Пажи Д. Г., Галустов В. С. Основы техники распыливания жидкостей. М.: Химия, 1984. 356 с.
36. Пажи Д. Г., Корягин А.А., Ламм Э.Л. Распыливающие устройства в химической промышленности. М.: Химия, 1975. 200 с.
37. Tatar Turan F., Cengiz A., Kahyaoglu T. Evaluation of ultrasonic nozzle with spray-drying as a novel method for the microencapsulation of blueberry's bioactive compounds // *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. – 2015. – Vol. 32. – P. 136–145.
38. Dombrowski N., Hasson D., Ward D.E. Some aspects of liquid flow through fan spray nozzles // *Chemical Engineering Science*. – 1960. – Vol. 12, № 1. – P. 35–50.
39. Витман Л.А., Кацнельсон Б.Д., Палеев И.И. Распыливание жидкости форсунками. Рипол Классик, 2014. 267 с.
40. Лыков М.В., Леончик Б.И. Распылительные сушилки. Основы теории и расчета. М.: «Машиностроение», 1996. 332 с.
41. Романков П.Г., Рашковская Н.Б. Сушка во взвешенном состоянии. 2-е изд. Л.: Химия, 1968. 360 с.
42. Dumouchel C. On the experimental investigation on primary atomization of liquid streams // *Exp Fluids*. – 2008. – Vol. 45, № 3. – P. 371–422.
43. Gadgil H.P., Raghunandan B.N. Some features of spray breakup in effervescent atomizers // *Exp Fluids*. – 2011. – Vol. 50, № 2. – P. 329–338.
44. Dombrovskii L.A. et al. Atomization of superheated water: Results from experimental studies // *Therm. Eng.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 191–200.
45. Hede P.D., Bach P., Jensen A.D. Two-fluid spray atomisation and pneumatic nozzles for fluid bed coating/agglomeration purposes: A review // *Chemical Engineering Science*. – 2008. – Vol. 63, № 14. – P. 3821–3842.

46. Пневматические форсунки Lechler [Электронный ресурс]. URL: <https://www.proforsunki.ru/pneumatic> (дата обращения: 08.09.2017).
47. Sakka S. Handbook of sol-gel science and technology. 1. Sol-gel processing. Springer Science & Business Media. – 2005. – 714 P.
48. Zong S. et al. Characterization of SiO₂ aerogels beads prepared by atomizing // RSC Advances. – 2015. № 5. – P. 55579–55587.
49. Raman S.P., Gurikov P., Smirnova I. Hybrid alginate based aerogels by carbon dioxide induced gelation: Novel technique for multiple applications // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 106. – P. 23–33.
50. Mallepally R., Marin M., Mchugh M. CO₂-Assisted Synthesis of Silk Fibroin Hydrogels and Aerogels. // Acta Biomaterialiate. – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 4419–4424.
51. Della Porta G. et al. Supercritical Drying of Alginate Beads for the Development of Aerogel Biomaterials: Optimization of Process Parameters and Exchange Solvents // Ind. Eng. Chem. Res. – 2013. – Vol. 52, № 34. – P. 12003–12009.
52. Floren M.L. et al. Carbon Dioxide Induced Silk Protein Gelation for Biomedical Applications // Biomacromolecules. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 2060–2072.
53. Mallepally R.R., Marin M.A., McHugh M.A. CO₂-assisted synthesis of silk fibroin hydrogels and aerogels // Acta Biomaterialia. – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 4419–4424.
54. Quraishi S. et al. Novel non-cytotoxic alginate–lignin hybrid aerogels as scaffolds for tissue engineering // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 105. – P. 1–8.
55. Gurikov P. et al. A novel approach to alginate aerogels: carbon dioxide induced gelation // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. 7812–7818.
56. Rangarajan B., Lira C.T. Interpretation of Aerogel Shrinkage During Drying. // MRS Online Proceedings Library Archive. – 1992. – Vol. 271.

57. Barros M.C.F. et al. Ternary mutual diffusion coefficients of aqueous {1-dopa (1)+ β -CD (2)} solutions at T=298.15K // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2015. – Vol. 90. – P. 169–173.
58. Adrian T. et al. High-pressure multiphase behaviour of ternary systems carbon dioxide–water–polar solvent: review and modeling with the Peng–Robinson equation of state // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 185–221.
59. Wendland M., Hasse H., Maurer G. Multiphase high-pressure equilibria of carbon dioxide-water-isopropanol // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1993. – Vol. 6, № 4. – P. 211–222.
60. Jamart-Grégoire B. et al. Monolithic organic aerogels derived from single amino-acid based supramolecular gels: physical and thermal properties // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6, № 104. – P. 102198–102205.
61. Shahzamani M. et al. Effect of drying method on the structure and porous texture of silica-polybutadiene hybrid gels: Supercritical vs. ambient pressure drying // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2017. – Vol. 460. – P. 119–124.
62. Wang J. et al. Fast and one-pot synthesis of silica aerogels via a quasi-solvent-exchange-free ambient pressure drying process // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2015. – Vol. 218. – P. 192–198.
63. Dourbash A., Motahari S., Omranpour H. Effect of water content on properties of one-step catalyzed silica aerogels via ambient pressure drying // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2014. – Vol. 405. – P. 135–140.
64. Soleimani Dorcheh A., Abbasi M.H. Silica aerogel; synthesis, properties and characterization // *Journal of Materials Processing Technology*. – 2008. – Vol. 199, № 1–3. – P. 10–26.
65. Glenn G.M. et al. Encapsulation of plant oils in porous starch microspheres // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – Vol. 58, № 7. – P. 4180–4184.
66. De Cicco F. et al. Prilling and supercritical drying: A successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 147. – P. 482–489.

67. Błaszczński T., Ślosarczyk A., Morawski M. Synthesis of Silica Aerogel by Supercritical Drying Method // *Procedia Engineering*. – 2013. – Vol. 57. – P. 200–206.
68. Ratanajajaroen P., Ohshima M. Preparation of highly porous β -chitin structure through nonsolvent–solvent exchange-induced phase separation and supercritical CO₂ drying // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2012. – Vol. 68. – P. 31–38.
69. Poling B.E. et al. *The properties of gases and liquids*. 5th ed. McGraw-hill New York. – 2001. – 768 P.
70. Tajiri K., Igarashi K., Nishio T. Effects of supercritical drying media on structure and properties of silica aerogel // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 1995. – Vol. 186. – P. 83–87.
71. Gavillon R., Budtova T. Aerocellulose: New Highly Porous Cellulose Prepared from Cellulose–NaOH Aqueous Solutions // *Biomacromolecules*. – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 269–277.
72. Galicia-Luna L.A., Ortega-Rodriguez A., Richon D. New Apparatus for the Fast Determination of High-Pressure Vapor–Liquid Equilibria of Mixtures and of Accurate Critical Pressures // *J. Chem. Eng. Data*. – 2000. – Vol. 45, № 2. – P. 265–271.
73. Secuianu C., Feroiu V., Geană D. Phase behavior for carbon dioxide+ethanol system: Experimental measurements and modeling with a cubic equation of state // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 109–116.
74. Ziegler J.W. et al. Supercritical Fluid Flow Injection Method for Mapping Liquid–Vapor Critical Loci of Binary Mixtures Containing CO₂ // *Innovations in Supercritical Fluids*. American Chemical Society. – 1995. – Vol. 608. – P. 93–110.
75. Chang C.J., Chiu K.-L., Day C.-Y. A new apparatus for the determination of P–x–y diagrams and Henry's constants in high pressure alcohols with critical carbon dioxide // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 223–237.

76. Bamberger A., Maurer G. High-pressure (vapour + liquid) equilibria in (carbon dioxide+ acetone or 2-propanol) at temperatures from 293 K to 333 K // *The Journal of Chemical Thermodynamics*. – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 685–700.
77. Rao A.V. et al. Optimisation of supercritical drying parameters for transparent silica aerogel window applications // *Materials Science and Technology*. – 1998. – Vol. 14, № 11. – P. 1194–1199.
78. Balakhonov S.V., Vatsadze S.Z., Churagulov B.R. Effect of supercritical drying parameters on the phase composition and morphology of aerogels based on vanadium oxide // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 9–15.
79. Лебедев А.Е. Моделирование и масштабирование процессов получения аэрогелей и функциональных материалов на их основе: дис. ... канд. техн. наук. М. 2015. 156 с.
80. Secuianu C., Feroiu V., Geană D. High-Pressure Vapor–Liquid Equilibria in the System Carbon Dioxide and 2-Propanol at Temperatures from 293.25 K to 323.15 K // *J. Chem. Eng. Data*. – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 1384–1386.
81. Novak Z., Knez Ž. Diffusion of methanol–liquid CO₂ and methanol–supercritical CO₂ in silica aerogels // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 1997. – Vol. 221, № 2–3. – P. 163–169.
82. De Marco I., Reverchon E. Starch aerogel loaded with poorly water-soluble vitamins through supercritical CO₂ adsorption // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2017. – Vol. 119. – P. 221–230.
83. Xie M. et al. Development of silk fibroin-derived nanofibrous drug delivery system in supercritical CO₂ // *Materials Letters*. – 2016. – Vol. 167. – P. 175–178.
84. 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. – Vol. 106. – P. 115–121.
85. Nuchuchua O. et al. Characterization of drug delivery particles produced by supercritical carbon dioxide technologies // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 128. – P. 244–262.

86. Robitzer M. et al. Nanostructure of Calcium Alginate Aerogels Obtained from Multistep Solvent Exchange Route // *Langmuir*. – 2008. – Vol. 24, № 21. – P. 12547–12552.
87. Tkalec G. et al. Supercritical impregnation of drugs and supercritical fluid deposition of metals into aerogels // *J Mater Sci*. – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 1–12.
88. Anikeev V., Fan M. *Supercritical Fluid Technology for Energy and Environmental Applications*. Newnes, 2013. 285 P.
89. Bajpai A.K. et al. *Smart Biomaterial Devices: Polymers in Biomedical Sciences*. CRC Press, 2016. 242 P.
90. Veres P. et al. Hybrid aerogel preparations as drug delivery matrices for low water-solubility drugs // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 496, № 2. – P. 360–370.
91. Lim J.S., Lee Y.Y., Chun H.S. Phase equilibria for carbon dioxide-ethanol-water system at elevated pressures // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 1994. – Vol. 7, № 4. – P. 219–230.
92. Chiu B.-S., Wilkinson G.T. Ternary phase equilibria of the iso-propanol+ water+ carbon dioxide system at high pressure // *Korean Journal of Chemical Engineering*. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 187–192.
93. Maeta Y. et al. Measurements of vapor–liquid equilibrium in both binary carbon dioxide–ethanol and ternary carbon dioxide–ethanol–water systems with a newly developed flow-type apparatus // *Fluid Phase Equilibria*. – 2015. – Vol. 405. – P. 96–100.
94. Kern J., Johannsen M. Measuring and modeling adsorption equilibria of non-volatile compounds dissolved in supercritical carbon dioxide on nanoparticles using dynamic methods // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Vol. 113. – P. 72–79.
95. Ushiki I. et al. Adsorption equilibria of volatile organic compounds on various adsorbents in supercritical carbon dioxide: Measurement and analysis by the Dubinin-Astakhov equation // *Fluid Phase Equilibria*. – 2016. – Vol. 420. – P. 58–67.

96. Lee H.-H. et al. Competitive adsorption of CO₂/CH₄ mixture on dry and wet coal from subcritical to supercritical conditions // *Chemical Engineering Journal*. – 2013. – Vol. 230. – P. 93–101.
97. Byun H.-S., Chun D. Adsorption and separation properties of gallic acid imprinted polymers prepared using supercritical fluid technology // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 120, Part 2. – P. 249–257.
98. Tkalec G., Knez Ž., Novak Z. Fast production of high-methoxyl pectin aerogels for enhancing the bioavailability of low-soluble drugs // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 106. – P. 16–22.
99. Marin M.A., Mallepally R.R., McHugh M.A. Silk fibroin aerogels for drug delivery applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Vol. 91. – P. 84–89.
100. Mehling T. et al. Polysaccharide-based aerogels as drug carriers // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2009. – Vol. 355, № 50–51. – P. 2472–2479.
101. Карапетьянц М.Х., Дракин С.И. *Общая и неорганическая химия*. М.: ОЗОН, 2015. 592 с.
102. Smirnova I. et al. Dissolution rate enhancement by adsorption of poorly soluble drugs on hydrophilic silica aerogels // *Pharm Dev Technol*. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 443–452.
103. Tkalec G., Knez Ž., Novak Z. Fast production of high-methoxyl pectin aerogels for enhancing the bioavailability of low-soluble drugs // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 106. – P. 16–22.
104. Pantić M., Knez Ž., Novak Z. Supercritical impregnation as a feasible technique for entrapment of fat-soluble vitamins into alginate aerogels // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2016. – Vol. 432, Part B. – P. 519–526.
105. Eleftheriadis G.K. et al. Evaluation of mesoporous carbon aerogels as carriers of the non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 515, № 1–2. – P. 262–270.

106. Gonçalves V.S.S. et al. Alginate-based hybrid aerogel microparticles for mucosal drug delivery // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2016. – Vol. 107. – P. 160–170.
107. Svagan A.J. et al. Solid cellulose nanofiber based foams – Towards facile design of sustained drug delivery systems // *Journal of Controlled Release*. – 2016. – Vol. 244, – Part A. P. 74–82.
108. Valo H. et al. Drug release from nanoparticles embedded in four different nanofibrillar cellulose aerogels // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 50, № 1. – P. 69–77.
109. Berg A. et al. Medical use of organic aerogels and biodegradable organic aerogels: pat. WO1995001165 A1 USA. 1995.
110. Del Gaudio P. et al. Design of Alginate-Based Aerogel for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Controlled Delivery Systems Using Prilling and Supercritical-Assisted Drying // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 102, № 1. – P. 185–194.
111. Domingo C., Saurina J. An overview of the analytical characterization of nanostructured drug delivery systems: Towards green and sustainable pharmaceuticals: A review // *Analytica Chimica Acta*. – 2012. – Vol. 744. – P. 8–22.
112. Ulker Z., Erkey C. An advantageous technique to load drugs into aerogels: Gas antisolvent crystallization inside the pores // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 120, Part 2. – P. 310–319.
113. Veres P. et al. Mechanism of drug release from silica-gelatin aerogel—Relationship between matrix structure and release kinetics // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2017. – Vol. 152. – P. 229–237.
114. Kumar Rajanna S., Vinjamur M., Mukhopadhyay M. Mechanism for formation of Hollow and Granular Silica Aerogel Microspheres from rice husk ash for drug delivery // *Journal of Non-Crystalline Solids*. – 2015. – Vol. 429. – P. 226–231.

115. Radin S., Chen T., Ducheyne P. The controlled release of drugs from emulsified, sol gel processed silica microspheres // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 850–858.
116. Krajišnik D., Čalija B., Cekić N. Chapter 2 - Polymeric Microparticles and Inorganic Micro/Nanoparticulate Drug Carriers: An Overview and Pharmaceutical Application // *Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Boston: Academic Press, 2017. P. 31–67.
117. Alnaief M. et al. Preparation of biodegradable nanoporous microspherical aerogel based on alginate // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 84, № 3. – P. 1011–1018.
118. Betz M. et al. Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2012. – Vol. 72. – P. 111–119.
119. García-González C.A., Alnaief M., Smirnova I. Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 86, № 4. – P. 1425–1438.
120. Alvarez-Lorenzo C. et al. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2013. – Vol. 65, № 9. – P. 1148–1171.
121. Atyabi F. et al. Cross-linked starch microspheres: Effect of cross-linking condition on the microsphere characteristics // *Arch Pharm Res*. – 2006. – Vol. 29, № 12. – P. 1179–1186.
122. García-González C.A. et al. Supercritical drying of aerogels using CO₂: Effect of extraction time on the end material textural properties // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2012. – Vol. 66. – P. 297–306.
123. Alatalo S.-M. et al. Soy protein directed hydrothermal synthesis of porous carbon aerogels for electrocatalytic oxygen reduction // *Carbon*. – 2016. – Vol. 96. – P. 622–630.

124. Betz M. et al. Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2012. – Vol. 72. – P. 111–119.
125. Haimer E. et al. Loading of Bacterial Cellulose Aerogels with Bioactive Compounds by Antisolvent Precipitation with Supercritical Carbon Dioxide // *Macromol. Symp.* – 2010. – Vol. 294, № 2. – P. 64–74.
126. Ha J.H., Park J.K. Improvement of bacterial cellulose production in *Acetobacter xylinum* using byproduct produced by *Gluconacetobacter hansenii* // *Korean J. Chem. Eng.* – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 563–566.
127. Liebner F. et al. Aerogels from Unaltered Bacterial Cellulose: Application of scCO₂ Drying for the Preparation of Shaped, Ultra-Lightweight Cellulosic Aerogels // *Macromol. Biosci.* – 2010. – Vol. 10, № 4. – P. 349–352.
128. Kim K.K., Pack D.W. *Microspheres for Drug Delivery* // *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology* / ed. Ferrari M., Lee A.P., Lee L.J. Springer US, 2006. P. 19–50.
129. Marin M.A., Mallepally R.R., McHugh M.A. Silk fibroin aerogels for drug delivery applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Vol. 91. – P. 84–89.
130. Rossi B. et al. An aerogel obtained from chemo-enzymatically oxidized fenugreek galactomannans as a versatile delivery system // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 144. – P. 353–361.
131. Veronovski A., Knez Ž., Novak Z. Preparation of multi-membrane alginate aerogels used for drug delivery // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 79. – P. 209–215.
132. Subramaniam R. Regenerative Medicine in Bladder Reconstructive Surgery // *European Urology Supplements*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 23–29.
133. Anz A.W., Bapat A., Murrell W.D. Concepts in regenerative medicine: Past, present, and future in articular cartilage treatment // *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 137–144.

134. Colombo F. et al. Regenerative medicine: Clinical applications and future perspectives // *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. – 2017. – Vol. 5, I. 1. – P. 1-8.
135. Salerno A., Pascual C.D. Bio-based polymers, supercritical fluids and tissue engineering // *Process Biochemistry*. – 2015. – Vol. 50, № 5. – P. 826–838.
136. Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A. Bioinspired drug delivery systems // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 1167–1173.
137. Shin S.R. et al. Graphene-based materials for tissue engineering // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol. 105, Part B. – P. 255–274.
138. Martins M. et al. Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 106. – P. 152–159.
139. Sabri F. et al. Investigation of Polyurea-Crosslinked Silica Aerogels as a Neuronal Scaffold: A Pilot Study // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e33242.
140. Koebel M., Rigacci A., Achard P. Aerogel-based thermal superinsulation: an overview // *J Sol-Gel Sci Technol*. – 2012. – Vol. 63, № 3. – P. 315–339.
141. Cabot Corporation [Электронный ресурс] // Cabot Corporation. URL: <http://www.cabotcorp.com/> (дата обращения: 07.09.2017).
142. Aspen Aerogels Industrial Aerogel Insulation [Электронный ресурс]. URL: <http://www.aerogel.com/> (дата обращения: 07.09.2017).
143. Özbakır Y., Erkey C. Experimental and theoretical investigation of supercritical drying of silica alcogels // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2015. – Vol. 98. – P. 153–166.
144. Shimoyama Y., Sugamura T. Design of nano-needle titania and surface roughness of its film by processing sol-gel reaction and supercritical drying // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2016. – Vol. 113. – P. 250–255.
145. Griffin J.S. et al. Continuous extraction rate measurements during supercritical CO₂ drying of silica alcogel // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Vol. 94. – P. 38–47.

146. High Pressure Reactors | High Pressure Autoclaves Manufacturer [Электронный ресурс] // Amar Equipments. URL: <https://www.amarequip.com/> (дата обращения: 07.09.2017).
147. GesmbH N.P. NATEX Prozesstechnologie GesmbH [Электронный ресурс] // NATEX Prozesstechnologie GesmbH. URL: <https://www.natex.at/> (дата обращения: 07.09.2017).
148. Hatami T. et al. Near-critical carbon dioxide extraction of khoa (Satureja boliviana Benth Briq) using ethanol as a co-solvent: Experiment and modeling // The Journal of Supercritical Fluids. – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 929–936.
149. Fernandes J. et al. Application of CFD in the study of supercritical fluid extraction with structured packing: Dry pressure drop calculations // The Journal of Supercritical Fluids. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 17–24.
150. Demoisson F. et al. Design of a reactor operating in supercritical water conditions using CFD simulations. Examples of synthesized nanomaterials // The Journal of Supercritical Fluids. – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 371–377.
151. Lebedev A.E., Katalevich A.M., Menshutina N.V. Modeling and scale-up of supercritical fluid processes. Part I: Supercritical drying // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 106. – P. 122–132.
152. Лыков М.В. Сушка в химической промышленности. М.: Химия, 1970. 430 с.
153. Mukhopadhyay M., Rao B.S. Modeling of supercritical drying of ethanol-soaked silica aerogels with carbon dioxide // J. Chem. Technol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 83, № 8. – P. 1101–1109.
154. Orlovic A., Petrovic S., Skala D. Mathematical modeling and simulation of gel drying with supercritical carbon dioxide // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2005. № 70. – P. 125–136.
155. Каталевич Антон Михайлович. Процессы получения высокопористых материалов в сверхкритическом флюиде: дис. ... канд. техн. наук. М., 2013. 185 с.

156. Rueda M. et al. Production of silica aerogel microparticles loaded with ammonia borane by batch and semicontinuous supercritical drying techniques // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Vol. 92. – P. 299–310.
157. Товбин Ю.К. Молекулярная теория адсорбции в пористых телах. Физмалит, 2013. 624 с.
158. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. 2-е издание. М.: Мир, 1984. 306 с.
159. Yang W. et al. Supercritical fluid chromatography for separation and preparation of tautomeric 7-epimeric spiro oxindole alkaloids from *Uncaria macrophylla* // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2017. – Vol. 134. – P. 352–360.
160. Conde-Hernández L.A. et al. CO₂-supercritical extraction, hydrodistillation and steam distillation of essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) // *Journal of Food Engineering*. – 2017. – Vol. 200. – P. 81–86.
161. Donohue M.D., Aranovich G.L. Classification of Gibbs adsorption isotherms // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 1998. – Vol. 76. – P. 137–152.
162. Caputo G. Supercritical Fluid Adsorption of Domperidone on Silica Aerogel // *Advances in Chemical Engineering and Science*. – 2013. – Vol. 03, № 03. – P. 189.
163. Tang X., Ripepi N. High pressure supercritical carbon dioxide adsorption in coal: Adsorption model and thermodynamic characteristics // *Journal of CO₂ Utilization*. – 2017. – Vol. 18. – P. 189–197.
164. Gurikov P. et al. Prediction of the Solubility in Supercritical Carbon Dioxide: a Hybrid Thermodynamic/QSPR Approach // *European Symposium on Computer Aided Process Engineering*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1587–1592.
165. Di Giovanni O. et al. Adsorption of Supercritical Carbon Dioxide on Silica // *Langmuir*. – 2001. – Vol. 17, № 14. – P. 4316–4321.
166. Sastre Á., Martín Á., Alonso E. Adsorption of nickelocene and ruthenocene on mesoporous silica MCM-48 and activated carbon supports in supercritical carbon dioxide // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2016. – Vol. 117. – P. 138–146.

167. Monsalvo M.A., Shapiro A.A. Study of high-pressure adsorption from supercritical fluids by the potential theory // *Fluid Phase Equilibria*. – 2009. – Vol. 283, № 1–2. – P. 56–64.
168. Ho Y.S., McKay G. A Comparison of Chemisorption Kinetic Models Applied to Pollutant Removal on Various Sorbents // *Process Safety and Environmental Protection*. – 1998. – Vol. 76, № 4. – P. 332–340.
169. He C.-H., Yu Y.-S. New Equation for Infinite-Dilution Diffusion Coefficients in Supercritical and High-Temperature Liquid Solvents // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 1998. – Vol. 37, № 9. – P. 3793–3798.
170. Gupta R.B., Shim J.-J. *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*. CRC Press, 2006. 960 P.
171. Крижановская О.О. и др. Кинетические модели при описании сорбции жирорастворимых физиологически активных веществ высокоупорядоченными неорганическими кремнийсодержащими материалами. – 2014. – Том 14, № 5. – 784–794 С.
172. Wu F.-C., Tseng R.-L., Juang R.-S. Initial behavior of intraparticle diffusion model used in the description of adsorption kinetics // *Chemical Engineering Journal*. – 2009. – Vol. 153, № 1. – P. 1–8.
173. Monsalvo M.A., Shapiro A.A. Study of high-pressure adsorption from supercritical fluids by the potential theory // *Fluid Phase Equilibria*. – 2009. – Vol. 283, № 1–2. – P. 56–64.
174. Ho Y.-S. Review of second-order models for adsorption systems // *Journal of Hazardous Materials*. – 2006. – Vol. 136, № 3. – P. 681–689.
175. Wu F.-C., Tseng R.-L., Juang R.-S. Characteristics of Elovich equation used for the analysis of adsorption kinetics in dye-chitosan systems // *Chemical Engineering Journal*. – 2009. – Vol. 150, № 2–3. – P. 366–373.
176. Mallepally R.R. et al. Superabsorbent alginate aerogels // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 79. – P. 202–208.

177. Agulhon P. et al. Structural Regime Identification in Iontropic Alginate Gels: Influence of the Cation Nature and Alginate Structure // *Biomacromolecules*. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 215–220.
178. York P., Kompella U.B., Shekunov B.Y. *Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development*. CRC Press, 2004. 640 P.
179. U.S. Department of Health and Human Services. *Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry*. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 1997.
180. Зинин Н.Н., Кузнецова О.С., Дорофеев В.Л. Фармация // *Использование теста «Растворение» для оценки препаратов-дженериков лоратадина*. 2012. Том 2. 67–70 с.
181. Batsanov S.S. Van der Waals Radii of Elements // *Inorganic Materials*. – 2001. – Vol. 37, № 9. – P. 871–885.
182. Bondi A. Van der Waals Volumes and Radii // *The Journal of Physical Chemistry*. – 1964. – Vol. 68, № 3. – P. 441–451.
183. Xing H. et al. Adsorption equilibria of artemisinin from supercritical carbon dioxide on silica gel // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 189–195.
184. Ковба Л.М., Трунов В.К. *Рентгенофазовый анализ*. 2-е издание. МГУ, 1976. 147–168 с.
185. Gurikov P., Smirnova I. Amorphization of drugs by adsorptive precipitation from supercritical solutions: A review [Электронный ресурс] // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. Режим доступа: doi.org/10.1016/j.supflu.2017.03.005
186. Kuznetsova I.V. et al. Solubility of ibuprofen in supercritical carbon dioxide // *Russ. J. Phys. Chem. B*. – 2013. – Vol. 7, № 7. – P. 814–819.
187. García-González C.A., Smirnova I. Use of supercritical fluid technology for the production of tailor-made aerogel particles for delivery systems // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 79. – P. 152–158.

188. Xing H., Su B., Ren Q., Yang Y. Adsorption equilibria of artemisinin from supercritical carbon dioxide on silica gel // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2009. – V. 49, I. 2. – P. 189-195
189. Caputo G., Scognamiglio M., De Marco I. Nimesulide adsorbed on silica aerogel using supercritical carbon dioxide // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2012. – Vol. 90, № 8. – P. 1082–1089.

Приложение 1. Приказ о регистрации «НОУ-ХАУ»

ПРИКАЗ

Ректора Российского химико-технологического университета им.
Д.И. Менделеева

от «28» 06 2017 г.

№ 1754

«О регистрации научно-технических достижений, представляющих коммерческую тайну НОУ-ХАУ»

ЗАРЕГИСТРИРОВАТЬ созданные результаты научно-технических достижений как «НОУ-ХАУ», представляющих коммерческую тайну. Авторами «НОУ-ХАУ» являются руководитель МУНЦ, профессор кафедры КХТП Меньшутина Н. В., аспирантка кафедры КХТП Ловская Д.Д., н.с. МУНЦ Лебедев А. Е.

Предмет «НОУ-ХАУ»:

«Установка для получения частиц геля на основе альгината натрия путем распыления через различные форсунки».

Ответственность за сохранением коммерческой тайны возложить на руководителя МУНЦ, профессора кафедры КХТП Меньшутину Н.В.

Контроль за исполнением приказа возложить на и.о. проректора по научной и инновационной деятельности Непочатова В.М.

И. о. ректора



Е.В. Юртов

Приложение 2. Полученные награды



ДИПЛОМ

Победитель программы "Участник молодежного научно-инновационного конкурса" ("УМНИК")

Ловская

Дарья

Дмитриевна

*Председатель
Наблюдательного совета*

И.М. Бортник

*Генеральный директор
Фонда содействия развитию
малых форм предприятий
в научно-технической сфере*

С.Г. Поляков



ГРАМОТА

ОРГКОМИТЕТ НАГРАЖДАЕТ

ЛОВСКУЮ

Дарью Дмитриевну

РХТУ

за лучший устный доклад молодого ученого, представленный на
VIII Научно-практической конференции с международным участием
«Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации»,
г. Зеленоградск Калининградской области,
14 - 19 сентября 2015 г.

Председатель
Оргкомитета конференции,
академик РАН

В.В. Лунин



Российское химическое общество имени Д.И. Менделеева
Российский союз химиков
Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева



ДИПЛОМ

награждается

Лебедев Артем Евгеньевич

РХТУ им. Д.И. Менделеева

Любская Дарья Дмитриевна

лауреат

I ПРЕМИИ

VII КОНКУРСА ПРОЕКТОВ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

Вице-президент
РСХ и РХО им. Д.И. Менделеева,
профессор С.В. Голубков

Ректор
РХТУ им. Д.И. Менделеева,
профессор В.А. Колесников

Ректор
ВолГТУ,
академик И.А. Новаков

Москва, 29 октября 2013 г.

ЭКСПОЦЕНТР
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ

