

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский химико-технологический  
университет имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



**Мочалова Мария Сергеевна**

**Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей**

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Научный руководитель:  
доктор технических наук, профессор  
Меньшутина Наталья Васильевна

Москва – 2024

## Оглавление

Введение.....	6
Глава 1. Литературный обзор .....	12
1.1 Хитозановые аэрогели: свойства и характеристики.....	12
1.2 Области применения хитозановых аэрогелей.....	14
1.3 Методы получения частиц геля хитозана.....	19
1.4 Процесс сверхкритической сушки частиц аэрогеля.....	26
1.5 Выбор активных фармацевтических субстанций для внедрения в частицы хитозанового аэрогеля.....	30
1.6 Способы внедрения активных фармацевтических субстанций в структуру аэрогелей.....	33
1.7 Оборудование для производства аэрогелей .....	40
1.8 Постановка цели и задач исследования .....	47
Глава 2. Экспериментальные исследования процессов получения частиц хитозановых аэрогелей .....	49
2.1 Капельный метод для получения частиц хитозановых аэрогелей.....	50
2.2 Кинетика процесса замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей.....	54
2.3 Процесс сверхкритической сушки частиц хитозановых аэрогелей.....	58
2.4 Метод распыления раствора хитозана для получения микрочастиц хитозановых аэрогелей .....	60
2.5 Масляно-эмульсионный метод для получения микрочастиц хитозановых аэрогелей .....	63
2.6 Аналитические исследования частиц хитозановых аэрогелей .....	66
2.6.1 Методы, методики и оборудование, используемые в аналитических исследованиях .....	66

2.6.2 Результаты аналитических исследований частиц хитозановых аэрогелей.....	68
2.7 Регрессионный анализ характеристик частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей от параметров процесса их получения.....	80
2.8 Исследование эффективности применения частиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств на лабораторных животных.....	92
2.9 Исследование эффективности применения микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств на лабораторных животных.....	96
Выводы по главе 2.....	98
Глава 3. Исследование процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в структуру хитозановых аэрогелей.....	101
3.1 Адсорбция активных фармацевтических субстанций в структуру хитозановых аэрогелей.....	102
3.2 Результаты аналитических исследований композиций «хитозановый аэрогель – активная фармацевтическая субстанция».....	107
3.2.1 Оценка состояния адсорбированных в поры аэрогеля активных фармацевтических субстанций методом рентгенофазового анализа ..	115
3.2.2 Исследование кинетики сверхкритической адсорбции активных фармацевтических субстанций в частицы хитозанового аэрогеля.....	117
3.2.3 Исследование кинетики высвобождения адсорбированных активных фармацевтических субстанций из матрицы аэрогеля <i>in vitro</i> .....	119
3.3 Математическое описание процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций с использованием сверхкритических флюидов в частицы хитозанового аэрогеля .....	121

3.3.1 Математическое описание процесса сверхкритической адсорбции активной фармацевтической субстанции в поры частиц хитозановых аэрогелей.....	124
3.3.2 Математическое описание процесса адсорбции активной фармацевтической субстанции в поры частиц хитозановых аэрогелей на этапе замены растворителя .....	126
Выводы по главе 3.....	131
Глава 4. Моделирование процессов получения частиц хитозановых аэрогелей .....	135
4.1 Моделирование процесса получения частиц хитозанового геля методом распыления в программном комплексе «Ansys Fluent».....	136
4.1.1 Математическая модель .....	137
4.1.2 Результаты вычислительного эксперимента математической модели гидродинамики в приемной емкости.....	140
4.1.3 Разработка установки для проведения процесса гелеобразования на основе результатов математического моделирования .....	154
4.2 Алгоритм расчета процесса ступенчатой замены растворителя в частицах хитозанового геля .....	159
4.3 Программный модуль по подбору параметров процессов для получения частиц хитозановых аэрогелей .....	167
4.3.1 Описание работы программного модуля по подбору параметров процессов и аппаратов для получения частиц хитозановых аэрогелей .....	167
4.3.2 Результаты расчета процессов для получения частиц хитозановых аэрогелей. Концептуальный дизайн технологической схемы. Экономические расчеты. ....	181
Выводы по главе 4.....	189
Заключение .....	191

Список сокращений и условных обозначений .....	193
Список литературы .....	194
Приложение 1. Патент на изобретение .....	211
Приложение 2. Ноу-хау .....	212
Приложение 3. Методики .....	213
Приложение 4. Технические условия.....	214
Приложение 5. Калибровочные линии для аналитических методов .....	215

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Одной из задач развития химической отрасли Российской Федерации является создание производств инновационных материалов, что потенциально позволит улучшить научно-технический потенциал страны, привлечь инвестиции в наукоемкие проекты и повысить конкурентоспособность на мировом рынке. Согласно распоряжению Правительства РФ от 31.12.2020 3684-р в рамках Программы фундаментальных научных исследований РФ до 2030 года одним из приоритетных направлений является разработка соединений и материалов с заданными свойствами, инновационных материалов. Хитозановые аэрогели являются такими материалами благодаря своим уникальным свойствам и характеристикам, возобновляемой ресурсной базе и потенциалу применения в различных отраслях, например, в качестве гемостатических средств. Поскольку на российском рынке имеется высокая потребность в производстве гемостатических средств, задача по разработке технологии их производства является актуальной и значимой в Российской Федерации.

В данной работе исследованы, разработаны модели, процессы и аппараты для получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей, предназначенных для купирования кровотечений из тканей и магистральных сосудов различной степени тяжести, в том числе с терапевтическим эффектом. Основными этапами получения хитозановых аэрогелей являются формирование геля, замена растворителя и сверхкритическая сушка. Ключевые свойства хитозановых аэрогелей определяются на этапе гелеобразования, в связи с чем исследование данного процесса было наиболее глубоким.

Работа выполнялась в рамках соглашения № 075-15-2020-792 (уникальный идентификатор: RF-190220X0031) в рамках государственного задания ВУЗу по теме «Нанобиотехнологии в диагностике и терапии социально значимых заболеваний».

**Степень разработанности темы.** Исследования процессов получения аэрогелей проводятся ИК СО РАН и ИЯФ СО РАН (г. Новосибирск), ФИЦКИА УрО РАН (г. Архангельск), ИОНХ РАН им. Н. С. Курнакова, МГУ им. М.В. Ломоносова и РХТУ им. Д.И. Менделеева (г. Москва). Однако, процессы получения хитозановых аэрогелей являются новыми для химической технологии, поэтому в научно-технической литературе практически не представлены работы по исследованию данных процессов.

**Цель работы** заключалась в экспериментальном исследовании и моделировании процессов и аппаратов для получения частиц хитозановых аэрогелей, в том числе содержащих активные фармацевтические субстанции.

### **Задачи работы**

1. Экспериментальное исследование процессов получения хитозановых аэрогелей в форме частиц и микрочастиц с варьированием основных параметров процесса.
2. Теоретическое и экспериментальное исследование процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры хитозановых аэрогелей с использованием сверхкритических флюидов.
3. Математическое моделирование процессов и аппаратов для получения хитозановых аэрогелей.
4. Концептуальный дизайн технологической схемы процессов получения частиц хитозанового аэрогеля.
5. Экономический расчет процессов получения частиц хитозановых аэрогелей.

**Научная новизна.** Выявлены основные зависимости характеристик частиц хитозановых аэрогелей, полученных капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом с последующей заменой растворителя и сверхкритической сушкой от параметров процесса их получения на основании комплекса экспериментов и всесторонних аналитических исследований.

Теоретически обоснованы механизмы процесса адсорбции ряда активных фармацевтических субстанций (гидрохлорида лидокаина и эритромицина) в поры частиц хитозанового аэрогеля в зависимости от используемого технологического процесса (адсорбция на этапе замены растворителя или сверхкритическая адсорбция) и его параметров.

С помощью метода вычислительной гидродинамики реализована модель, описывающая движение потоков жидкости в приемной емкости для проведения процесса получения частиц хитозанового геля. Разработан алгоритм расчета материального баланса процесса замены растворителя для заданной производительности, сокращающей сырьевые затраты, с учетом ограничений, накладываемых остальными стадиями процесса.

Разработан концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозанового аэрогеля с учетом всех стадий процесса (подготовка исходных растворов, гелеобразование, замена растворителя и сверхкритическая сушка), с учетом экономики процесса.

**Практическая и теоретическая значимость работы.** Разработаны методики процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций с использованием технологий сверхкритических флюидов, которые могут быть использованы при производстве местных гемостатических средств с терапевтическим эффектом.

Полученные частицы хитозановых аэрогелей могут быть использованы в качестве местных гемостатических средств для купирования артериальных и венозных кровотечений в совокупности с терапией тканевых повреждений. Разработаны Технологические условия для получения хитозановых аэрогелей в форме частиц (ТУ 21.20.24-035-02066492-2023) и лабораторный регламент на получение частиц хитозановых аэрогелей (№ 26.43-099/Б/ПР 189 ОД.444/2023).

Собрана установка для наработки частиц геля на основе хитозана путем распыления раствора хитозана через пневматическую форсунку с последующим гелеобразованием (на конструкцию разработанной установки зарегистрировано ноу-хау).

Подана заявка на патент на гемостатические частицы на основе хитозана с внедренными активными субстанциями и способ их получения (Заявка № 2 023113337 от 23.05.2023).

Разработан программный модуль, позволяющий осуществлять концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозанового аэрогеля с учетом всех стадий процесса и их экономических характеристик.

**Методология и методы исследования.** В рамках проведения исследований были использованы методы сканирующей электронной микроскопии для исследования структуры поверхности аэрогелей; гелиевой пикнометрии для определения величины истинной плотности; азотной порометрии для определения величин площади удельной поверхности, объема и диаметра пор; высокоэффективной жидкостной хроматографии и УФ-спектрометрии для качественного и количественного анализа активной фармацевтической субстанции; рентгенофазового анализа для определения кристалличности активной фармацевтической субстанции; методы математического моделирования. Аналитические исследования выполнены на оборудовании Кафедры химического и фармацевтического инжиниринга и Центра коллективного пользования им. Д.И. Менделеева в рамках государственного контракта № 13.ЦКП.21.0009.

**Положения, выносимые на защиту.** Процессы получения частиц хитозанового аэрогеля капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку с последующим гелеобразованием и масляно-эмульсионным методом при последующей замене растворителя и сверхкритической сушке с заданными характеристиками. Зависимости характеристик получаемых частиц и микрочастиц хитозанового аэрогеля от варьируемых параметров процесса их получения. Экспериментально доказанное применение частиц и микрочастиц хитозанового аэрогеля в качестве местных гемостатических средств для остановки кровотечений различной интенсивности, в том числе артериальных кровотечений.

Результаты теоретических и экспериментальных исследований процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей путем адсорбции на этапе замены растворителя и сверхкритической адсорбции при варьировании параметров процесса. Теоретическое обоснование механизмов адсорбции активных фармацевтических субстанций, адсорбированных в поры частиц хитозанового аэрогеля в зависимости от метода используемого технологического процесса и его параметров.

Математическая модель гидродинамики потока жидкости внутри приемной емкости для процесса получения частиц хитозанового геля. Алгоритм расчета материального баланса процесса замены растворителя в порах частиц хитозанового геля для заданной производительности с учетом ограничений, накладываемых остальными стадиями процесса. Программный модуль, позволяющий осуществлять концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозанового аэрогеля с учетом всех стадий процесса и их экономических характеристик.

**Степень достоверности результатов.** В рамках исследований использовались обширные аналитические данные, полученные с помощью современного оборудования и общепризнанных методик исследования свойств материалов и веществ. Была проведена оценка расчетных данных, полученных с помощью разработанных математических моделей с экспериментальными данными.

**Апробация результатов.** Основные результаты диссертационной работы были доложены на XXXIV, XXXV, XXXVI и XXXVII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2020, 2021, 2022, 2023 гг.); XI, XII и XIII Научно-практических конференциях с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Новосибирск, 2021 г.; Архангельск, 2022 г.; Тверь, 2023 г.); XXII Международной конференции «Информатика: проблемы, методы, технологии» (Воронеж, 2022 г.); XVIII и XIV Международных конференциях «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» (Нальчик, 2022,

2023 г.); Международной молодежной летней школе «Аэрогели: от лаборатории к промышленности» (Москва, 2019 г.); Российско-Швейцарском семинаре «Инновационные технологии для разработки медицинского оборудования и новых лекарств вне политики» (Москва, 2023 г.); Саммите разработчиков лекарственных препаратов «Сириус.Биотех» (Сочи, 2023 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 33 печатные работы, из них 7 в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и/или Scopus, и 2 в журнале, состоящим в перечне ВАК. Подана 1 заявка на патент и 1 ноу-хау.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы из 157 наименований и 5 приложений. Общий объем составляет 216 страниц печатного текста, включая 28 таблиц и 81 рисунок.

### **Благодарности**

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д.т.н., профессору Н.В. Меньшутинной за наставничество в течение всего научного пути, за помощь на каждом из этапов выполнения диссертационной работы.

Искренняя признательность и благодарность к.т.н. Д.Д. Ловской и к.т.н. А.Е.Лебедеву за чуткие наставления, помощь, поддержку и постоянную мотивацию на протяжении всего пути становления в научной группе. Особая благодарность сотрудникам К.М. Демкину и Д.С. Комаровой за помощь в проведении экспериментальных и аналитических исследований.

Глубокая благодарность выражается автором сотрудникам и аспирантам кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, принимавшим участие в обсуждении научных результатов и за конструктивную критику данной работы.

## Глава 1. Литературный обзор

Химические технологии стремительно развиваются и ставят новые вызовы для промышленности Российской Федерации. Такие ученые, как Кафаров В. В. [1], Дорохов И. Н. [2], Глебов М. Б. [3] и академик РАН Мешалкин В. П. [4] исследовали новые технологии производства для химической отрасли, проводили их систематизацию и оптимизацию. Процессы получения хитозановых аэрогелей являются инновационными в химической технологии, поэтому при разработке этих процессов необходимо использовать системный подход, следуя принципам ресурсо- и энергосбережения.

### 1.1 Хитозановые аэрогели: свойства и характеристики

Аэрогели представляют собой класс мезопористых материалов с высокой площадью удельной поверхности, пористостью, малым размером пор и низкой плотностью [5]. Высокая пористость и площадь удельной поверхности достигается путем сверхкритической сушки гелей, в результате которой граница раздела фаз внутри пор высушиваемого геля исчезает, и вытеснение растворителя из пор геля проходит без повреждения внутренней структуры геля. Таким образом, сверхкритическая сушка позволяет сохранить микро- (<2 нм), мезо- (2–50 нм) и макропоры аэрогелей (>50 нм).

Первые эксперименты по получению аэрогелей были проведены в 1931 году выдающимся ученым С. Кислером. В работе [6] впервые упоминается процесс получения аэрогеля из силикагеля путем замены растворителя в геле на метанол и помещением его в герметичную камеру при критической температуре (240 °С). В результате гель сохранил свою исходную высокопористую структуру. С тех пор аэрогели вызывают большой интерес в научно-техническом сообществе.

В научно-технической литературе аэрогели подразделяют на 3 класса: органические, неорганические и гибридные [7]. К органическим аэрогелям относят

материалы на основе биополимеров, органических кислот, аэрогели на основе графена и др. Наибольший интерес представляют аэрогели на основе биополимеров, поскольку их производят из возобновляемой сырьевой базы, они обладают свойствами биodeградируемости и биосовместимости, а также органические аэрогели не являются токсичными материалами [8]. Именно благодаря этим свойствам органические аэрогели находят применение в косметической и пищевой отраслях, медицине и фармацевтике.

Одним из наиболее перспективных биополимеров для производства аэрогелей является хитозан [9]. Хитозан или поли- $\beta$ -(1,4)-2-амино-2-дезоксиглюкопираноза (Рисунок 1.1) получают путем щелочного деацетилирования и ферментативного расщепления хитина, природного биополимера, содержащегося в панцирях ракообразных (например, крабах, креветках, омарях) и экзоскелете насекомых, а также в клеточных стенках грибов (например, *aspergillus*, *mucor*).

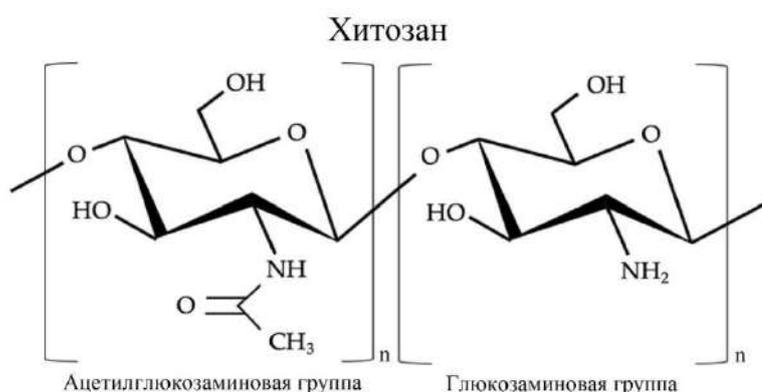


Рисунок 1.1 – Структурная формула хитозана

Хитозан является вторым по распространенности полисахаридом, полученным из биомассы на Земле, он имеет низкую стоимость, но при этом является экологически чистым, гидрофильным, обладает высокой биосовместимостью, биоразлагаемостью и антибактериальной активностью [10–13]. При растворении хитозана в растворах с низким рН происходит реакция протонирования  $\text{NH}_2$ -групп хитозана, в результате чего образуются положительно заряженные группы  $\text{NH}^{3+}$ , которые создают избыточный положительный заряд на поверхности хитозана [14]. Благодаря этому свойству материалы на основе

хитозана перспективны в качестве адсорбентов анионов тяжелых металлов [15], анионных жидкостей [16] и элементов крови, которые имеют избыточный отрицательный заряд, например, эритроциты [17–19].

Поэтому хитозановые аэрогели являются высокоэффективными биосовместимыми, биodeградируемыми и нетоксичными материалами, которые обладают высокой площадью удельной поверхности, малым размером пор, высокой пористостью, высокой сорбционной емкостью и низкой плотностью и могут быть использованы в ряде применений [19]. Хитозановые аэрогели можно получать в трех основных формах: монолиты [20], частицы [21] и микрочастицы [22]. При выборе конечной формы аэрогеля необходимо отталкиваться от области применения данного материала.

## **1.2 Области применения хитозановых аэрогелей**

Поскольку хитозановые аэрогели представляют собой перспективный функциональный материал с уникальными свойствами, они могут применяться в различных областях.

В энергетике хитозановые аэрогели могут быть применены в качестве электродных материалов для литий-ионных аккумуляторов и суперконденсаторов [23]. Исследования показали, что они обладают высокой электропроводимостью и стабильностью работы в широком диапазоне рабочих температур. Это делает их перспективными материалами для создания энергоемких устройств, таких как электромобили, и хранения электроэнергии из возобновляемых источников. Хитозановые аэрогели могут быть использованы для создания теплоизоляционных материалов, что помогает повысить энергоэффективность зданий и устройств [24].

Одним из наиболее перспективных применений хитозановых аэрогелей является их использование в медицине. Хитозановые аэрогели могут быть использованы для создания трехмерных материалов для инженерии тканей и органов, что открывает новые перспективы в области регенеративной медицины

[25]. В работе [26] сравнили пористость и способность к прикреплению остеобластических клеток каркасов на основе хитозана для применения в тканевой инженерии, полученных двумя различными методами сушки: лиофилизацией (криогели) и сверхкритической сушкой (аэрогели). Большинство пор находились в диапазоне 20–100 мкм аэрогеля и 20–200 мкм для криогеля. Однако более однородное распределение пор по размерам было достигнуто при использовании сверхкритической сушки.

Благодаря высокой удельной площади поверхности, пористости, малому размеру пор и мукоадгезивности хитозановые аэрогели являются перспективными материалами в области разработки систем доставки лекарств [9]. В научно-технической литературе представлен широкий спектр по исследованию пероральных [27], трансдермальных [28], назальных [22] и ингаляторных [29] систем доставки активных фармацевтических субстанций на основе хитозановых аэрогелей, в том числе в форме монолитов, частиц и микрочастиц. В работе [28] в результате высвобождения ибупрофена из частиц хитозанового аэрогеля *in vitro* через кожу свиньи продемонстрировано, что хитозановые аэрогели являются потенциальным материалом для контролируемого высвобождения ибупрофена и трансдермальной системы доставки лекарств. В работе [29] продемонстрирована эффективность частиц хитозановых аэрогелей с внедренным сальбутамолом в качестве системы доставки активных фармацевтических субстанций с пролонгированным высвобождением в качестве ингаляторных средств. Таким образом, благодаря своим свойствам и характеристикам хитозановые аэрогели являются перспективными носителями активных фармацевтических субстанций при разработке инновационных систем доставки лекарств.

Одной из развивающихся областей применения хитозановых аэрогелей является биосенсорика. Так, в работе [30] был получен хитозановый аэрогель с внедренными углеродными нанотрубками. Был сконструирован электрохимический иммуносенсор сэндвич-типа. Было доказано, что вирус птичьего гриппа H7 (AIV H7) можно количественно определить с высокой точностью с помощью предлагаемого иммуносенсора. Иммуноанализ проводили

на модифицированной поверхности хитозановых аэрогелей с адсорбцией H7-поликлонала антитела (РАb-УНТ/MoS<sub>2</sub>).

Исследования показали, что хитозановые аэрогели обладают антимикробными свойствами и могут быть использованы для разработки биосовместимых материалов для лечения ран и ожогов [31]. Хитозан часто используется при разработке перевязочных материалов для ран для повышения эффективности заживления ран, поскольку он может поглощать тканевые экссудаты, предотвращать обезвоживание ран и обеспечивать проникновение кислорода в рану. Более того, хитозановые аэрогели могут взаимодействовать с раной посредством высвобождения биоактивных молекул, поддерживая благоприятные условия для восстановления целостности кожи и гемостаза [32].

Наиболее перспективное применение для хитозановых аэрогелей – использование данных материалов в качестве местных гемостатических средств (МГС), поскольку поверхность хитозана обладает избыточным положительным зарядом. Поэтому хитозан способен адсорбировать тромбоциты и эритроциты, которые играют ключевую роль в процессе свертывания крови [33]. После контакта с хитозаном тромбоциты адсорбируются на его поверхности, формируя тромб, который закрывает поврежденный сосуд (Рисунок 1.2). Развитая структура поверхности хитозановых аэрогелей позволит эффективно связывать элементы крови и ускорять наступление гемостаза [34].

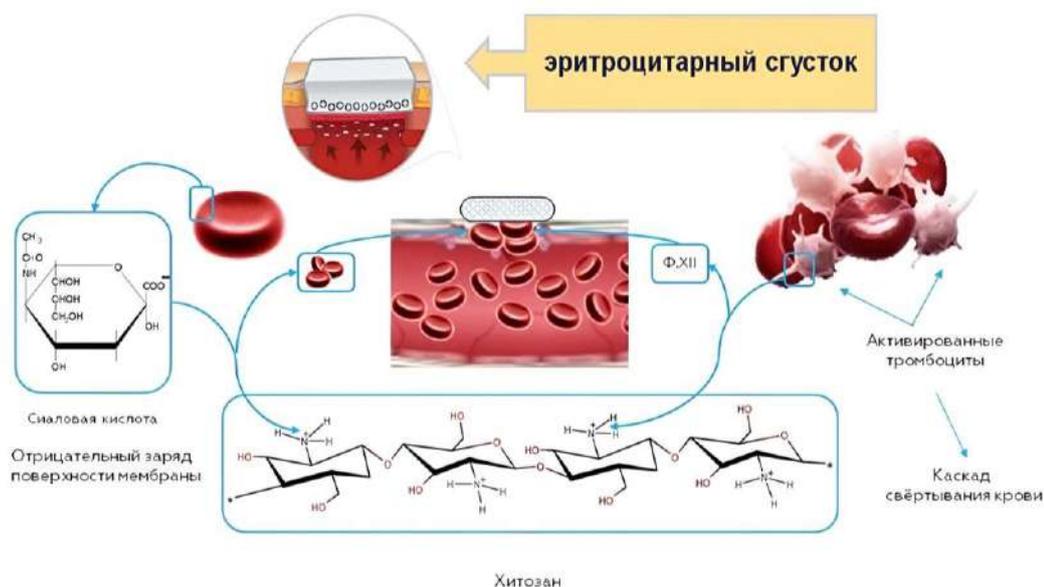


Рисунок 1.2 – Механизм действия местных гемостатических средств на основе хитозана

Отсутствие жидкости в хитозановых аэрогелях способствует быстрому впитыванию раневой жидкости и способности адаптироваться к форме раны [35–38]. Высокая и открытая пористость хитозановых аэрогелей имеет большое значение для лечения ран, поскольку позволяет обеспечить правильную газопроницаемость для исключения эпизодов гипоксии, а также поддерживать сбалансированное равновесие транспирации – испарения в месте раны. Пористость обеспечивает высокую способность аэрогелей поглощать жидкость (до 110 раз превышающую их вес [39]), что особенно актуально для гемостатических средств, поскольку это приводит к превосходной способности поглощать жидкость экссудата и управлять влажностью [40–43]. Высокая удельная площадь поверхности и пористость позволяет внедрять биоактивные вещества в поры аэрогелей [44]. При внедрении активных фармацевтических субстанций преобладающая мезопористость аэрогелей с малыми размерами пор (2–50 нм) затрудняет рост кристаллов лекарственного средства внутри пор и способствует стабилизации лекарственного средства в аморфной форме, способствующей растворению веществ с низкой растворимостью в биологических жидкостях [45].

Недавние исследования показали, что аэрогели в форме частиц или гранул перспективны при лечении ран и остановки кровотечений [32]. С ними удобно обращаться и вводить непосредственно в глубокие раневые полости путем прямого

распространения или с помощью устройств (обычно шприцев или аппликаторов); уменьшенный размер увеличивает мгновенный контакт и способствует абсорбции экссудата при различных типах ран [46].

Таким образом, частицы хитозановых аэрогелей обладают большим потенциалом в качестве гемостатических материалов для остановки венозных и артериальных кровотечений, поскольку они способны обеспечивать устойчивый гемостаз и из-за размера частиц (2–3 мкм) не будут провоцировать тромбоз магистральных сосудов [21].

Микрочастицы хитозанового аэрогеля перспективны для применения в качестве местных гемостатических средств при поверхностных повреждениях, например, при терапии резаных или рваных ран, в том числе при хирургических вмешательствах, полостных операциях и операциях на сердце [47].

Для достижения комплексного терапевтического действия перспективной областью является разработка местного гемостатического средства на основе хитозановых аэрогелей, содержащих в себе активные фармацевтические субстанции (анестетики или антибиотики), позволяющие оказать терапевтический эффект при применении.

Основным требованием к местным гемостатическим средствам является обеспечение устойчивого гемостаза при применении и отсутствие дополнительно травматизации раны [48–50]. Поскольку на этапе разработки нового гемостатического средства проведение большого количества экспериментов *in vivo* является чрезмерно затратной задачей, при разработке нового местного гемостатического средства на предварительных стадиях следует опираться на сопутствующие характеристики гемостатических средств [48].

Таким образом, целевыми характеристиками местных гемостатических средств в виде частиц и микрочастиц являются: высокая сорбционная емкость материала, которая обеспечит максимальное поглощение крови при обильном кровотечении [49]; высокая площадь удельной поверхности и пористость, обеспечивающая площадь контакта для образования кровяного сгустка и тромба [47, 51].

### 1.3 Методы получения частиц геля хитозана

Перспективными формами медицинского и фармацевтического назначения являются частицы и микрочастицы [33]. Однако на данный момент процессы получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей находятся исключительно на лабораторном уровне, что создает потребность в изучении процессов их получения, контроля характеристик и разработки технологии их получения для дальнейшего масштабирования производства.

Процесс получения хитозановых аэрогелей состоит из следующих этапов: подготовка исходных растворов, формирование геля хитозана, замена растворителя и сверхкритическая сушка [16–18]. Этап формирования геля является одним из наиболее важных этапов, поскольку именно на этом этапе определяется структура будущего аэрогеля.

Метод формирования частиц геля определяет диаметр, распределение по размерам и форму получаемых частиц аэрогеля. Именно поэтому важно подобрать наиболее подходящий метод формирования частицы в зависимости от требуемых характеристик материала, процесса гелеобразования, а также практического использования получаемых частиц аэрогеля. Наиболее распространенными методами формирования частиц геля хитозана являются капельный метод, метод распыления через форсунку и масляно-эмульсионный метод [52].

Капельный метод получения частиц геля является одним из наиболее распространенных методов в рамках получения части органических аэрогелей. Основным преимуществом данного процесса является возможность контроля размера капель, их распределения по размерам, формы и структуры поверхности [46]. Устройства для образования капель, используемые в основном в лабораторных масштабах, представляют собой трубки с зауженной частью на стороне, где образуются капли, и широким горлышком на другой стороне, куда равномерно подается жидкость под действием силы тяжести или с дополнительным усилием, например, через пипетки и шприцы (Рисунок 1.3).



Рисунок 1.3 – Шприцевой насос-дозатор ZS100 компании CR Pump

В этих устройствах капли, образующиеся в конце отверстия, свободно падают под действием силы тяжести в приемную емкость, где проходит процесс гелеобразования [53]. Данный метод является наиболее простым в использовании, поскольку для наработки тестовых образцов можно использовать только шприц или пипетку.

Капельный метод получения частиц геля представлен во множестве работ. Так, в работе [42] частицы хитозанового аэрогеля, полученные капельным методом, имели волокнистую структуру, высокую пористость ( $>96\%$ ) и удельную площадь поверхности ( $>200 \text{ м}^2/\text{г}$ ). Авторы предлагали использовать полученные частицы хитозанового аэрогеля для заживления ран. В работах [29, 54, 55] хитозановые аэрогели получали при варьировании концентрации сшивающего агента, концентрации хитозана и добавление дополнительного полимера. При этом во всех работах было отмечено, что данные параметры оказывают значительное влияние на характеристики полученных частиц хитозанового аэрогеля. Однако ни в одной из этих работ не было проведено оценки совместного влияния этих параметров, что создает перспективу проведения таких исследований для химической промышленности, поскольку они позволят получать материалы с заданными контролируемыми характеристиками.

Стоит отметить, что производительность лабораторного оборудования довольно низкая, что является серьезным недостатком. Один из наиболее распространенных вариантов масштабирования капельного метода является метод струйной резки или JetCutter. При использовании метода струйной резки жидкая

струя раствора биополимера разрезается вращающимся режущим диском [56]. Этот метод позволяет получать частицы контролируемого диаметра от 100 мкм до нескольких миллиметров [57].

В процессе струйной резки жидкость выдавливается из сопла в виде струи по направлению к вращающемуся диску с небольшими проволоками, расположенными ниже (Рисунок 1.4).

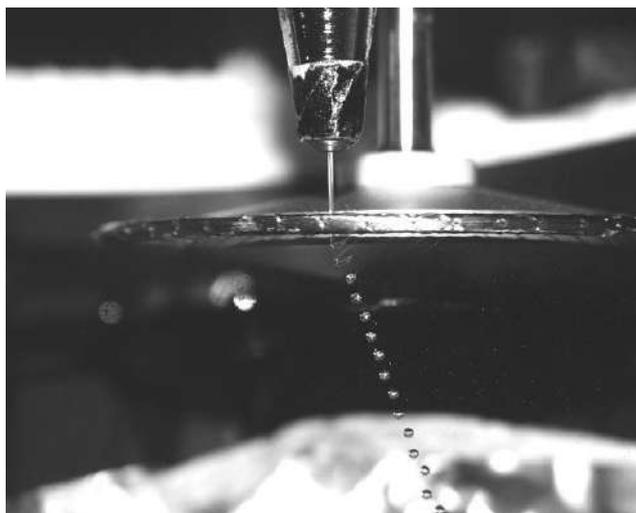


Рисунок 1.4 – Процесс формирования капель методом струйной резки

Этот диск разрезает струю жидкости на цилиндры, которые образуют сферические капли из-за сил поверхностного натяжения на границе раздела фаз «жидкость – воздух». Размер капель можно регулировать расходом жидкости, диаметром сопла, количеством и диаметром проволок, а также скоростью их вращения [56]. Для переноса капельного метода с лабораторного на пилотный уровень метод струйной резки является эффективным, поскольку он позволяет получать частицы с узким распределением по размерам и диаметром до 3 мм [58]. Например, в работе [59] данная технология была опробована при получении частиц хитозанового аэрогеля, которые предлагают использовать в качестве носителей активных фармацевтических субстанций при лечении ран.

Однако для трансфера данной технологии в промышленность потребуется значительно увеличить количество устройств для струйной резки. Для снижения аппаратной нагрузки на производстве возможно использование форсунок

различного типа, но распределение частиц по размерам будет более широким по сравнению с методом струйной резки.

Для распыления вязких растворов, которым является раствор хитозана, как правило, используют пневматические форсунки [60, 61]. При использовании пневматических форсунок разделение жидкости на капли происходит за счет потока сжатого воздуха, который подается через кольцевой зазор параллельно потоку жидкости [62]. При этом распределение капель по размерам будет зависеть от соотношения скоростей потоков жидкости и воздуха, давления, создаваемого компрессором, а также физико-химических свойств распыляемой жидкости.

Основными компонентами пневматической форсунки являются сопло, камера смешения и клапан управления. Жидкость поступает в камеру смешения, где она соединяется с потоком сжатого газа. Клапан управления контролирует расход газа и регулирует интенсивность распыления. Поток сжатого газа проходит через сопло, вызывая ускорение жидкости и разрушение ее поверхностного натяжения (Рисунок 1.5).

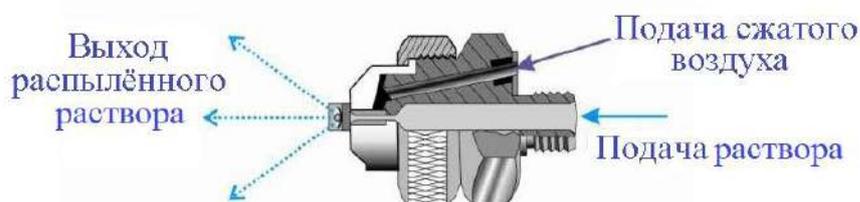


Рисунок 1.5 – Устройство пневматической форсунки внешнего смешения

Пневматические форсунки обладают рядом преимуществ: высокая скорость распыления, равномерное покрытие поверхности и возможность регулировки интенсивности распыления [63]. Эти устройства находят широкое применение в различных областях благодаря своим преимуществам и удобству использования.

На данный момент в научно-технической литературе не представлено работ по получению микрочастиц хитозанового аэрогелей с помощью распыления через форсунку. Однако метод распыления раствора через форсунку с последующим гелеобразованием находит широкое применение в получении микрочастиц аэрогеля на основе других веществ. В научно-технической литературе

представлены работы по получению микрочастиц аэрогеля на основе кобальта и графена [64], альгината натрия [65] и яичного белка [66] с помощью распыления исходного раствора через пневматическую форсунку и последующего гелеобразования. Авторы данных работ отмечают, что данная технология хорошо масштабируема на полупромышленный и промышленный уровень.

На характеристики получаемого материала могут оказывать влияние как концентрация хитозана [67], так и концентрация сшивающего агента [68]. Исследование совместного влияния данных параметров на характеристики получаемых материалов позволят получать микрочастицы хитозановых аэрогелей с заданными характеристиками.

Для масштабирования данного процесса можно увеличить размер приемной емкости и/или количество форсунок. Однако необходимо проводить разработку приемной емкости таким образом, чтобы минимизировать количество застойных зон и обеспечивать равномерный унос частиц геля хитозана из приемной емкости для предотвращения образования агломератов.

Масляно-эмульсионный метод формирования частиц геля является широко известным. Данный метод основан на получении эмульсии раствора полисахарида в масле и эмульсии раствора сшивающего агента в масле. Для получения частиц геля две полученные эмульсии смешивают с помощью лопастных мешалок или гомогенизируют с помощью гомогенизатора (Рисунок 1.6).



Рисунок 1.6 – Устройства для получения эмульсий фирмы ИКА: А – верхнериводная лопастная мешалка; Б – гомогенизатор

Капли эмульсий под действием межмолекулярного притяжения сталкиваются и увеличиваются после слияния. В результате реакции или диффузии внутри сформированной капли происходит процесс гелеобразования.

В научно-технической литературе существует множество работ, посвященных изучению процессов получения микрочастиц полисахаридных аэрогелей [69–71]. Соотношение воды и масла является одним из параметров, влияющих на эмульгирование и размер получаемых частиц геля. Обычно при лабораторном уровне соотношение «вода – масло» варьируется от 1:2 до 1:10 [46]. Для стабилизации капель эмульсии следует учитывать концентрацию ПАВ и величину его гидрофильно-липофильного баланса, которые рекомендуют поддерживать в диапазоне от 3 до 6 [72]. На характеристики полученных материалов могут влиять концентрации хитозана и сшивающего агента [73]. Однако в научно-технической литературе отсутствуют уравнения зависимости характеристик микрочастиц хитозановых аэрогелей от варьируемых параметров процесса их получения масляно-эмульсионным методом.

Например, в работе [74] показано, что при производстве частиц альгинатного геля на размер капель может напрямую влиять геометрия устройства и скорость вращения мешалки при диспергировании. Например, при прочих равных условиях увеличение скорости перемешивания с 200 до 500 об/мин приводит к уменьшению

размера частиц в 5.1 раза. Исследования влияния этих параметров на другие характеристики микрочастиц хитозановых аэрогелей в данной работе отсутствуют.

Следует отметить, что по мере увеличения объема резервуара с мешалкой или гомогенизатором фактор, используемый для начала гелеобразования эмульсии (физическое или химическое гелеобразование), может действовать гораздо медленнее, чем при меньших масштабах. Если на этапе гелеобразования используется один и тот же расход энергии (интенсивность перемешивания), что и во время получения исходных эмульсий, то частицы геля могут потерять свою изначальную сферическую форму [75]. Если во избежание подобных проблем снизить интенсивность перемешивания, частицы геля могут слипнуться. В таких случаях используют каскад из аппаратов с мешалкой, гомогенизаторов или же гомогенизаторы, работающие под высоким давлением.

Одним из интересных подходов к масштабированию процессов получения микрочастиц геля является разработка полунепрерывной технологии их получения [76].

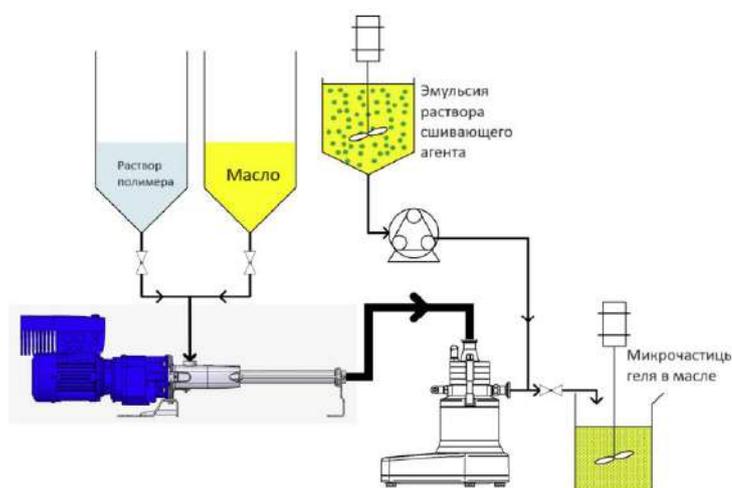


Рисунок 1.7 – Полунепрерывная установка получения микрочастиц геля альгината натрия масляно-эмульсионным методом

Для систем с относительно высокой вязкостью появление застойных зон в резервуаре с мешалкой затрудняет процесс эмульгирования и способствует агломерации [77]. В этом случае альтернативой может быть использование устройств непрерывного эмульгирования, таких как линейная машина с ротором-

статором или непрерывные гомогенизаторы высокого давления [78], которые обеспечивают высокую производительность (Рисунок 1.8).

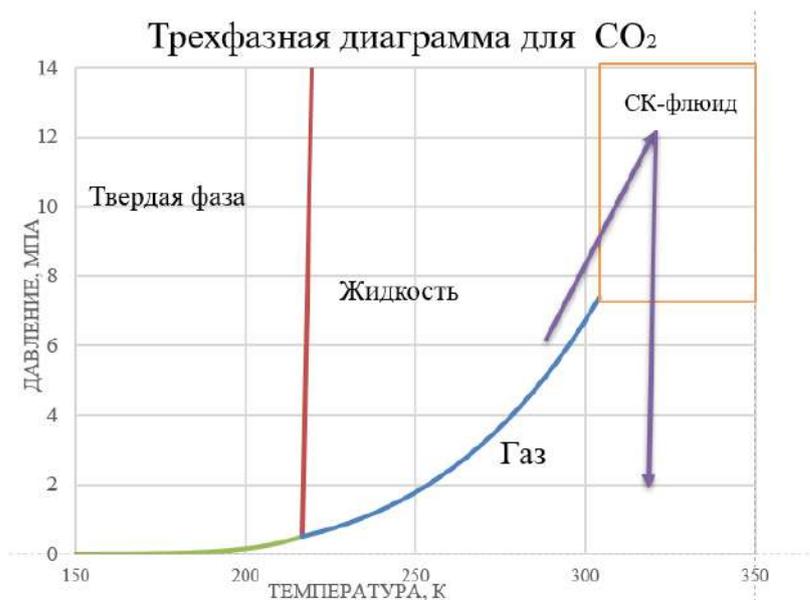


Рисунок 1.8 – Гомогенизатор Ariete 3160

Такие устройства для эмульгирования широко используются в фармацевтике [79], что демонстрирует возможность масштабирования процесса получения микрочастиц хитозанового геля. Предварительно необходимо определить параметры процесса получения микрочастиц хитозанового аэрогеля масляно-эмульсионным методом в рамках подготовки к масштабированию технологии их производства. Однако на данный момент таких исследований не проводилось.

#### **1.4 Процесс сверхкритической сушки частиц аэрогеля**

Сверхкритическая сушка частиц гелей считается наиболее важным этапом производства частиц аэрогелей, поскольку она позволяет сохранить трехмерную структуру пор, что приводит к уникальным свойствам материала, таким как высокая пористость, низкая плотность и большая площадь поверхности [80]. Особенность сверхкритической сушки состоит в том, что в качестве сушильного агента используется сверхкритический флюид, который обладает высокой плотностью, низкой вязкостью и высокой растворимостью в органических растворителях. Как правило, в качестве сверхкритического флюида используют сверхкритический  $\text{CO}_2$  из-за сравнительно низких сверхкритических параметров (Рисунок 1.9).



При смешении сверхкритического флюида с органическим растворителем внутри пор геля не образуется границы раздела фаз, следовательно, отсутствует капиллярное давление, которое является причиной усадки и потери пористости при конвективной и тепловой сушке гелей [81]. Именно поэтому в результате сверхкритической сушки гелей получаются уникальные по своим характеристикам аэрогели.

Для проведения процесса сверхкритической сушки гель помещают в сосуд высокого давления с избыточным количеством растворителя, который заполняет поры геля, и сосуд герметизируют. Затем сосуд нагревают до рабочей температуры сушки (от 31.1 °C и выше), которая превышает критическую температуру CO<sub>2</sub> [82]. Затем в сосуде создают избыточное давление, которое превышает критическое давление смеси «растворитель – CO<sub>2</sub>».

Затем сверхкритический CO<sub>2</sub> пропускают через систему, содержащую аэрогель, с заданным расходом, извлекая органический растворитель из пор геля. На выходе из сосуда смесь «CO<sub>2</sub> – растворитель» расширяется, давление падает, что приводит к образованию двух фаз: газообразной (CO<sub>2</sub>) и жидкой (органический растворитель). Сушку продолжают до полного удаления растворителя из пор геля. Затем давление в системе медленно снижают, чтобы предотвратить образование

границы раздела «газ – жидкость». Наконец, аэрогель вынимают из сосуда после снижения давления в системе до одной атмосферы.

В зависимости от конструкции аппарата высокого давления, высушиваемого материала и используемых реактивов время процесса сверхкритической сушки может меняться [83–86]. Поскольку объектом исследования данной работы являются аэрогели в форме частиц и микрочастиц, следует рассматривать работы, в которых рассматривается сверхкритическая сушка аэрогелей данной формы.

Авторы работы [87] проводили сверхкритическую сушку частиц альгинатного аэрогеля при температуре 35 °С и давлении 140 бар в аппарате объемом 250 мл. Выбор этих параметров обусловлен тем, что в высушенных частицах геля после замены растворителя присутствует некоторое остаточное содержание воды. Экспериментальное исследование кинетики процесса сверхкритической сушки проводили при расходе  $\text{CO}_2$  1.5–3 кг/ч. Процесс сверхкритической сушки включал в себя следующие этапы.

1. Подготовка проб, загрузка и герметизация аппаратов.
2. Набор давления в течение 5–10 мин. до 140 бар.
3. Поддержание параметров для достижения равновесия в течение 20 мин. без расхода  $\text{CO}_2$ .
4. Сверхкритическая сушка, при которой происходит замещение растворителя в свободном объеме аппарата и диффузионное замещение растворителя внутри частиц на  $\text{CO}_2$ .
5. Разгерметизация аппарата.

Общее время процесса составило 8 часов.

Интерес представляет работа [88], в которой была представлена и экспериментально доказана концепция установки для процесса сверхкритической сушки в рамках эффективного производства частиц альгинатного аэрогеля. Предложена конструкция установки, включающая колонну высокого давления со свободно осаждающимися частицами аэрогеля, и с теоретической точки зрения обсуждается влияние на процесс таких рабочих параметров, как температура, давление и расход  $\text{CO}_2$  (Рисунок 1.10).

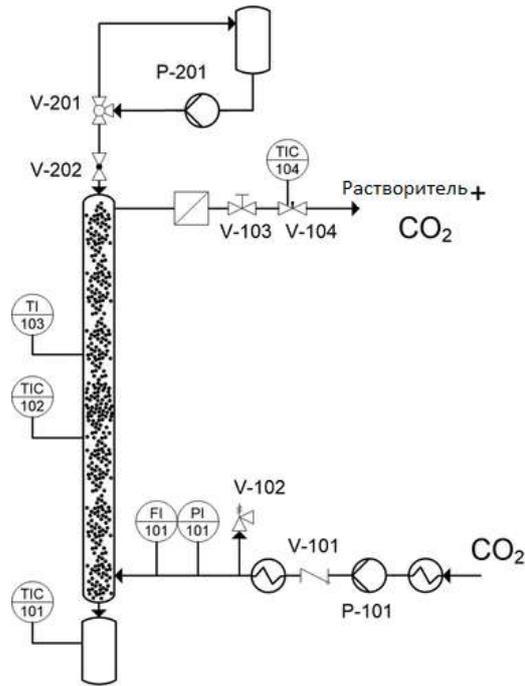


Рисунок 1.10 – Схема установки для проведения процесса сверхкритической сушки частиц аэрогеля

Колонну предварительно нагревают до  $60^{\circ}\text{C}$  и затем нагнетают  $\text{CO}_2$  до рабочего давления 120 бар с помощью поршневого насоса с пневматическим приводом P-101 (Maximator, M37D). Постоянный расход  $\text{CO}_2$  через колонну поддерживается в диапазоне от 19.9 до 62.1 г/мин и регулируется с помощью регулирующих клапанов V-103 и V-104. После достижения постоянной температуры и расхода  $\text{CO}_2$  клапаны V-201 и V-202 открывают и осуществляют подачу 10% суспензии частиц альгинатного геля в этаноле через верхнюю часть колонны с помощью мембранного насоса P-201 (Lewa, LDB 1) при различных расходах суспензии (от 6.7 до 21.0 г/мин). Давление внутри колонны регулируют с помощью клапана V-104 и насоса P-101. После остановки насоса для подачи суспензии расход  $\text{CO}_2$  поддерживают постоянным еще как минимум 15 минут, чтобы извлечь весь растворитель из частиц, которые накапливались в фильтре. Давление в колонне сбрасывают со скоростью 2–5 бар/мин. Полученные частицы в нижней части колонны и частицы, захваченные фильтром в верхней части колонны собирают отдельно для определения характеристик. Эффективность концепции подтверждается реальной установкой противоточной сверхкритической сушки на

примере частиц альгинатного аэрогеля. Авторы работы утверждают, что данный вариант является полупромышленным и может быть масштабирован, однако на данный момент предложенная конструкция не реализована в промышленных масштабах.

В работах [89, 90] представлены конструкции аппаратов высокого давления для проведения процессов сверхкритической сушки полупромышленного и промышленного масштаба. В зависимости от области применения данные установки имеют различные объемы и вспомогательные элементы. Данные работы показывают, что в зависимости от объема производства существует возможность использования различного оборудования, которое на данный момент широко применяется в промышленности, а также применимо для всех типов аэрогелей, в том числе частиц хитозановых аэрогелей. Исходя из экспериментальных данных в научно-технической литературе [42, 55, 59, 91] можно сделать вывод о том, что сверхкритическую сушку частиц хитозановых гелей необходимо проводить при давлении 120 бар, температуре 40 °С, расходе 2.5 кг/час.

### **1.5 Выбор активных фармацевтических субстанций для внедрения в частицы хитозанового аэрогеля**

Широкий спектр АФС для внедрения определяет возможность получения МГС с комплексным терапевтическим действием. Повреждение тканей и процесс купирования кровотечения сопряжены с болевым синдромом, поэтому потребность в анестезирующем воздействии очень высока. На настоящий момент на рынке не представлено МГС с анестезирующим эффектом. Проблемой также является высокая вероятность инфицирования ран, что негативно влияет на процесс регенерации. Стоит отметить, что существует проблема антибиотико-резистентных инфекций, следовательно, при разработке новейших МГС с внедренными антибиотиками должен учитываться данный аспект. Поэтому

разработка гемостатического средства с антибактериальной активностью и/или анестезирующим эффектом особенно актуальна.

Одной из наиболее перспективных АФС для внедрения в частицы хитозановых аэрогелей является лидокаин. Лидокаин (2-диэтиламино-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид) – представитель амидной группы местных анестетиков. Амидная группа местных анестетиков обладает более ускоренным действием по сравнению с эфирной группой, обладает высокой стабильностью и менее аллергоопасна [92]. Сравнительные характеристики рассматриваемых АФС из группы анестетиков представлены далее [93] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Сравнительные характеристики местных анестетиков

Характеристика местного анестетика	Прокаин	Лидокаин	Мепивакаин
Связывание с белками плазмы, %	5.8	50.0	78.0
Анестезирующая активность	1	4	4
Длительность анестезии без вазоконстриктора, мин.	15–30	30–60	45–90
Длительность анестезии с вазоконстриктором, мин.	30–40	120–130	120–130
Быстрота действия, мин.	5–25	2–3	1.5–2

Анестезирующее действие АФС должно совпадать с временем действия местного гемостатического средства, а именно – в «золотой час», когда оказанная первая медицинская помощь наиболее эффективна. Временные рамки начала действия лидокаина и продолжительность анестезирующего эффекта укладываются в этот отрезок времени [93]. Гидрохлорид лидокаина не обладает раздражающим действием при местном применении, обладает высокой всасываемостью через поврежденную кожу, невысокой стоимостью, по сравнению с другими представителями группы анестетиков [94]. На долю данного анестетика приходится 45% поставки на отечественном рынке, т.к. он используется в

различных формах и для всех видов анестезии [95]. Поэтому исходя из применения частиц хитозанового аэрогеля в качестве местных гемостатических средств наиболее перспективным АФС для купирования болевого синдрома при кровотечениях является лидокаин.

Лидокаин обладает высокой растворимостью в изопропиловом спирте (943 г/л) [96], который используется для подготовки геля хитозана к СКС. Растворимость лидокаина в сверхкритическом флюиде согласно литературным данным при температуре 298 К и давлении 195 бар составляет 1.24 г/л [97], что является сравнительно высоким показателем.

При ранениях, независимо от происхождения, рана считается изначально инфицированной, поскольку заражение может быть спровоцировано возбудителями, находящимися на коже, одежде, в почве и т.д. [98]. Эритромицин – бактериостатический антибиотик из группы макролидов (Рисунок 1.11).

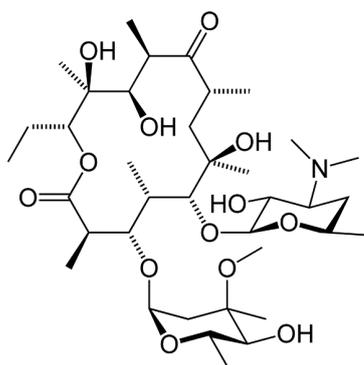


Рисунок 1.11 – Структурная формула эритромицина

Эритромицин широко применяется для лечения бактериальных инфекций кожи и мягких тканей [99], поэтому он является перспективным АФС для получения гемостатического средства с многофункциональным действием.

Согласно фармакопейной статье ФС.2.1.0339 эритромицин хорошо растворим в спиртах. Растворимость в сверхкритическом  $\text{CO}_2$  в зависимости от температуры (35–75 °С) и давления (168–171 бар) от  $0.141 \cdot 10^{-2}$ – $1.02 \cdot 10^{-2}$  г/л [100].

Таким образом, местный анестетик гидрохлорид лидокаина (лидокаин) и бактериостатический антибиотик эритромицин были выбраны для внедрения в частицы хитозановых аэрогелей на основании литературных данных. Лидокаин

широко применяется в качестве анестезирующего вещества и хорошо изучен. Эритромицин успешно применяется в качестве антибиотика. Хитозановые аэрогели с внедренными АФС будут представлять собой уникальное гемостатическое средство, оказывающее многофункциональное действие с эффективной остановкой массивных кровотечений.

На основе литературных данных [101], терапевтическая доза составляет от 100 до 200 мг, следовательно, массовая загрузка гидрохлорида лидокаина при упаковке местных гемостатических средств на основе хитозана в стандартные шприцы-аппликаторы объемом 15 мл должна составлять 18–20 масс.% (в зависимости от плотности упаковки частиц). В случае эритромицина [102, 103] терапевтическая доза составляет до 200 мг, следовательно, массовая загрузка будет составлять 26–28 масс.%.

## **1.6 Способы внедрения активных фармацевтических субстанций в структуру аэрогелей**

Перспектива использования аэрогелей в качестве систем доставки лекарственных средств и функциональных медицинских изделий была впервые предложена в 1996 году [104], и с тех пор интерес к исследованию этих материалов и их использованию в фармацевтической промышленности многократно возрос [9, 105, 106]. Благодаря высокой пористости, удельной площади поверхности и малому размеру пор существует возможность производить системы доставки лекарств с контролируемым высвобождением (замедленным или ускоренным), которые будут обладать такими свойствами, как биосовместимость, биodeградируемость и отсутствие токсичности [107]. Малый размер пор органических аэрогелей позволяет внедрить активные фармацевтические субстанции (АФС) преимущественно в аморфной форме [108–110].

Аморфная форма АФС является привлекательной для фармацевтической и медицинской промышленности, поскольку АФС обладает более высокой

растворимостью в сравнении с кристаллическими формами [111]. Это позволяет лекарственным препаратам на основе аморфных АФС быстрее и эффективнее растворяться в среде, что способствует повышенной и более предсказуемой биодоступности [112].

Для получения композиций «аэрогель – АФС» можно выделить две группы подходов: внедрение до сверхкритической сушки геля и после [113]. Первая группа подходов к внедрению АФС в поры биополимерных аэрогелей предполагает внедрение АФС до сверхкритической сушки и включает в себя добавление АФС в раствор биополимера и адсорбцию АФС на этапе замены растворителя.

Первый подход заключается в добавлении АФС к раствору биополимера до проведения гелеобразования. В этом подходе используются АФС, которые стабильны в условиях гелеобразования (как правило, в водных средах) и плохо растворимы как в органических растворителях, используемых для замены растворителя, так и в сверхкритическом флюиде, используемом для проведения сверхкритической сушки [44]. Важным аспектом является стабильность АФС в условиях проведения сверхкритической сушки.

Одной из таких АФС является никотиновая кислота: ее растворимость составляет 1.67 г/100 мл воды, 0.7 г/100 мл этанола и  $1,84 \pm 10^{-4}$  г/100 мл  $\text{CO}_2$  (при температуре 35 °С и давлении 100 бар). Авторы работы [114] проводили экспериментальные исследования процессов внедрения никотиновой кислоты в альгинатные гели путем насыщения раствора альгината натрия никотиновой кислотой до проведения процесса гелеобразования. Далее проводили замену растворителя на этанол и сушили в сверхкритических условиях. При этом аэрогели получали в форме частиц и монолитов. Массовая загрузка никотиновой кислоты в монолиты составила от 2.2 до 4.1 масс.%, а в частицы от 11.6 до 21.0 масс.%, что, по мнению авторов, связано с тем, что частицы имели более высокую удельную площадь поверхности, чем монолиты.

С использованием данного подхода в работе [42] авторы внедряли ванкомицин в частицы хитозанового аэрогеля, добавляя его на этапе получения раствора хитозана. Полученный материал предположительно можно использовать

для лечения хронических ран, что демонстрируют экспериментальные исследования *in vitro*. Максимальная массовая загрузка ванкомицина в хитозановый аэрогель – 2.73 масс.% при изначальном соотношении в растворе 1:20 масса ванкомицина к массе хитозана. Авторы отмечают перспективность использования полученного медицинского изделия для лечения заражения ран.

Стоит отметить, что данный подход не лишен недостатков: при последующей ступенчатой замене растворителя и сверхкритической сушке часть АФС может подвергнуться десорбции из структуры геля, что приведет к низкой эффективности загрузки АФС в поры аэрогеля. Внедрение АФС при получении исходного раствора биополимера подходит исключительно для веществ, обладающих низкой растворимостью или нерастворимых в органических растворителях и сверхкритическом флюиде, а также обладающих стабильностью в сверхкритических условиях [66].

Второй подход – адсорбция на этапе замены растворителя, который направлен на АФС, имеющие высокую растворимость в органических растворителях и низкую в сверхкритическом флюиде.

В рамках данного подхода на последней ступени замены растворителя в биополимерных гелях в органический растворитель добавляют АФС. Диффузия АФС в поры геля продолжается до тех пор, пока концентрация в системе не достигнет равновесной. Последующий процесс сверхкритической сушки приводит к внедрению АФС внутри пор аэрогеля по мере удаления растворителя [105]. В результате можно достичь высокой массовой загрузки АФС в поры биополимерного аэрогеля как в кристаллическом, так и в аморфном состоянии.

С помощью данного подхода авторы работы [115] внедряли ресвератрол в альгинатные аэрогели. Для этого частицы альгинатного аэрогеля помещали от 1.5 до 10 масс.% раствор ресвератрола в этаноле. При этом соотношение раствора ресвератрола к частицам альгинатного геля составило 2:1 для того, чтобы обеспечить наибольшую площадь контакта при адсорбции АФС. Далее проводили сверхкритическую сушку, тем самым понижая растворимость ресвератрола в порах аэрогеля. Массовая загрузка ресвератрола в частицы альгинатного аэрогеля

достигала 63.7 масс.% и увеличивалась с увеличением концентрации раствора ресвератрола в растворе этанола. Высокая массовая загрузка подчеркивает эффективность данного подхода.

В работе [116] были проведены исследования процесса внедрения АФС (ацетаминофена) в поры микрочастиц целлюлозного аэрогеля с использованием подхода адсорбции на этапе замены растворителя. Для этого микрочастицы целлюлозных гелей помещали в раствор АФС в этаноле (концентрация АФС в этаноле составила 10 мг/мл) и перемешивали в течение 48 часов. Массовая загрузка АФС в микрочастицы целлюлозного аэрогеля составила 6.79 масс.%, что является достаточно высоким показателем, с учетом низкой концентрации АФС в исходном растворе. Авторы отмечали, что полученная композиция «аэрогель – АФС» обеспечивала пролонгированное высвобождение *in vitro*, что является преимуществом при разработке как систем доставки лекарств, так и разработке местных гемостатических средств с терапевтическим действием.

В работе [117] парацетамол внедряли в аэрогели из семян растения *Lallemantia royleana* с помощью адсорбции на этапе замены растворителя. Методом регрессионного анализа было выведено уравнение зависимости массовой загрузки от концентрации АФС в исходном растворе, температуры и давления во время проведения процесса сверхкритической сушки. Авторы отмечали, что концентрация АФС в исходном растворе этанола оказывала наибольшее влияние на массовую загрузку АФС в поры аэрогелей.

Адсорбция АФС на этапе замены растворителя была использована в работе [29] для внедрения сальбутамола в структуру хитозановых аэрогелей. Для этого на последней стадии процесса замены растворителя в этанол добавляли 100 мг сальбутамола, а затем проводили процесс сверхкритической сушки. Данная работа демонстрирует перспективность подхода адсорбции АФС на этапе замены растворителя в поры хитозановых аэрогелей. Однако в ней не проводилось исследований влияния параметров процесса адсорбции на массовую загрузку АФС в поры хитозановых аэрогелей.

Вторая группа подходов внедрения АФС в поры биополимерных аэрогелей предполагает внедрение АФС после проведения процесса сверхкритической сушки. В данной группе подходов используются процессы адсорбции из растворов или сверхкритическая адсорбция.

Одним из распространенных подходов является адсорбция АФС из жидкости. Данный подход подходит для АФС, которые растворяются в среде, которая не растворяет биополимер, из которого состоит аэрогель. Для этого биополимерные аэрогели помещают в жидкую среду и выдерживают в течение заданного отрезка времени до установления равновесной концентрации в системе. Затем проводят конвективную, тепловую или лиофильную сушку для удаления излишков влаги из структуры аэрогеля [9].

Например, в работе [118] в поры целлюлозного аэрогеля и модифицированных целлюлозных аэрогелей внедряли диклофенак натрия методом адсорбции из раствора. Для этого аэрогели помещали в растворы диклофенака натрия концентрацией 10.0–100.0 мг/л при  $\text{pH} = 7$  и температуре  $25^\circ\text{C}$  на 24 часа при перемешивании. Авторы исследования не проводили сушку аэрогеля после адсорбции. Максимальная массовая загрузка АФС в поры целлюлозного аэрогеля составила 60.5 масс.%, что является высоким показателем.

Авторы работы [119] получали пероральную систему доставки лекарств «целлюлозный аэрогель – бендамустин» методом адсорбции из раствора. При этом массовая загрузка АФС в целлюлозный аэрогель составила 19 масс.%. Приблизительно  $69.205\% \pm 2.5\%$  лекарственного средства высвобождалось за 24 часа в среде с  $\text{pH} 1.2$ , тогда как  $\sim 78\% \pm 2.28\%$  лекарственного средства высвобождалось в среде с  $\text{pH} 7.4$  в течение  $\sim 7.5$  часа. Результаты исследования *in vivo* показали увеличение биодоступности АФС в 3.25 раза.

Для получения композиции «крахмальный аэрогель – гинестеин» крахмальный аэрогель погружали в раствор гинестеина в этаноле и выдерживали 48 часов при перемешивании [120]. Массовая загрузка АФС в поры крахмального аэрогеля составляла 45 масс.%. При этом авторы отмечают повышение эффективности действия гинестеина и повышение его растворимости.

Ни в одной из приведенных выше работ не было исследовано изменение структуры аэрогеля после внедрения АФС. Погружение в водные или органические растворители может вызвать разрушение пористой структуры аэрогеля из-за возникновения капиллярного эффекта внутри пор аэрогеля или частичное растворение в зависимости от каркаса аэрогеля, а также данный подход требует дополнительной стадии удаления растворителя с риском разрушения пор и остатка следов растворителя, что может привести к нестабильности АФС [110]. Именно поэтому данный подход не является перспективным в рамках разработки МГС с терапевтическим эффектом на основе частиц хитозанового аэрогеля, поскольку высокая пористость, сорбционная емкость и площадь удельной поверхности обеспечивают эффективность применения данного средства.

Данных недостатков можно избежать при использовании метода сверхкритической адсорбции. В качестве преимуществ следует отметить, что  $\text{CO}_2$  обладает низкой токсичностью и низкой плотностью и может быть переработан, а сверхкритические условия достигаются при сравнительно невысоких давлениях (от 74 бар и выше) и температурах (от 31.1 °C и выше) [121].

Однако данный подход подходит для АФС, которые имеют высокую растворимость в сверхкритическом  $\text{CO}_2$ . Растворимость лекарственного средства может быть повышена либо повышением давления, либо добавлением сопутствующих растворителей (аcetона, метанола, этанола и т.д.). После завершения процесса сверхкритический  $\text{CO}_2$  переходит в газообразную форму, что позволяет сохранить исходную высокопористую структуру аэрогеля и избежать появления токсичности композиций «аэрогель – АФС». Сверхкритическая адсорбция позволяет получать композиции или медицинские изделия с пониженным содержанием действующего вещества (по сравнению с уже существующими аналогами), при этом терапевтический эффект после применения этого средства увеличивается, а также повышается безопасность для пациента [109]. Данный эффект достигается путем аморфизации АФС в порах аэрогеля и, как следствие, повышения его растворимости в биологических жидкостях и повышения биодоступности.

Эффективность сверхкритической адсорбции АФС в поры органических аэрогелей была продемонстрирована во множестве работ. Так, в работе [109] были получены частицы альгинатного аэрогеля, в которые были адсорбированны такие АФС, как кетопрофен, лоратадин и нимесулид, методом сверхкритической адсорбции. Массовая загрузка АФС зависела от растворимости АФС в сверхкритическом  $\text{CO}_2$  и параметров процесса (температура, давление). Так, наибольшая массовая загрузка кетопрофена составила 28.95 масс.%, нимесулида – 14.96 масс.%, а лоратадина – 30.55 масс.%. При чем массовая загрузка АФС повышалась как с повышением температуры, так и давления. Авторы не только успешно внедрили АФС, но и доказали, что все АФС, адсорбированные в структуру альгинатного аэрогеля, находились преимущественно в аморфном состоянии, что позволит повысить их стабильность и эффективность при применении.

В исследовании [122] проводили сверхкритическую адсорбцию мезогликана в альгинатные аэрогели. Авторы работы предлагают использование данных материалов для лечения ран. Для проведения процесса сверхкритической адсорбции использовали аппарат объемом 100 мл с мешалкой. Для этого в аппарат помещали альгинатные аэрогели и АФС в специальных конвертах из фильтровальной бумаги, затем герметизировали систему, набирали необходимые параметры процесса и выдерживали в течение 24 часов при механическом перемешивании. Авторы отмечают, что наибольшей массовой загрузки АФС в аэрогель удалось достичь при повышенной температуре ( $60^\circ\text{C}$ ), которая достигала 14 масс.%. АФС в порах аэрогеля находились преимущественно в аморфном состоянии.

В работе [123] были проведены исследования процесса сверхкритической адсорбции ибупрофена на частицах каррагинановых аэрогелей, которые предлагают использовать в качестве систем доставки лекарств. Массовая загрузка АФС в поры частиц каррагинановых аэрогелей зависела от параметров процесса получения частиц аэрогелей и от удельной площади поверхности полученных материалов. Наибольшая массовая загрузка АФС составила 70 масс.%.

Таким образом, наиболее перспективными подходами для получения композиций «частицы хитозанового аэрогеля – эритромицин» и «частицы хитозанового аэрогеля – лидокаин» являются адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция. Поскольку для подготовки к сверхкритической сушке частиц хитозановых аэрогелей используются органические растворители (как правило, изопропанол), адсорбция АФС на этапе замены растворителя является перспективной в рамках АФС, имеющих высокую растворимость в спиртах. Сверхкритическая адсорбция является предпочтительным подходом для адсорбции АФС, растворимых в сверхкритическом CO<sub>2</sub>. Данный процесс не оказывает влияния на уникальные характеристики аэрогелей, не предполагает использование токсичных растворителей и позволяет внедрять АФС, растворимые в сверхкритическом CO<sub>2</sub>, преимущественно в аморфном состоянии. Стоит отметить, что исследования адсорбции лидокаина или эритромицина в поры хитозановых аэрогелей с использованием данных подходов не представлено ни в одной из работ.

Выявление и математическое описание процессов адсорбции АФС в частицы хитозановых аэрогелей позволит изучить механизмы, оказывающие качественное и количественное влияние на величину загрузки внедряемых АФС.

### **1.7 Оборудование для производства аэрогелей**

С начала XXI века наблюдался значительный рост промышленного производства аэрогелей. Данные агентства IDTechEx свидетельствуют о том, что прибыль от производства аэрогелей составила 450 миллионов долларов США в 2022 году. Подробные данные они привели в своем недавно обновленном отчете «Aerogels 2024–2034: Technologies, Markets and Players» [124].

В связи с популярностью использования аэрогелей в качестве теплоизоляционных материалов на данный момент в мире существуют производства исключительно неорганических аэрогелей на основе диоксида

кремния. Лидерами рынка являются компании Aspen Aerogels Ins., Cabo Corp., Aerogel Technologies LLC, Guandong Alison Hi-Tech Co. Ltd., Active Aerogels, Enersens, JIOS Aerogel Corp., Armacell, Svenska Aerogel AB и Green Earth Aerogel Technologies [125]. В России единственным промышленным производителем аэрогелей является ООО «Ниарага» [126]. Все перечисленные компании производят аэрогели в форме матов, частиц и микрочастиц исключительно для теплоизоляции в основном из кремния.

Согласно анализу Emergen Research [127], к 2030 году рынок полимерных аэрогелей начнет развиваться наряду с кремниевыми аэрогелями, что создает потребность в развитии технологий производства полимерных аэрогелей в Российской Федерации.

Для того чтобы масштабировать технологию процессов получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей, необходимо проанализировать существующие подходы, которые используются в рамках полупромышленных и промышленных производств аэрогелей в мире.

Поскольку промышленных производств аэрогелей на основе биополимеров, в том числе хитозана, на данный момент не существует, первым и важным шагом для их появления является разработка лабораторных и пилотных установок для их получения [46].

Для масштабирования процесса получения частиц геля наиболее целесообразной установкой будет являться технология струйной резки. Установки для струйной резки достигают производительности до 2000 л геля в час [128].

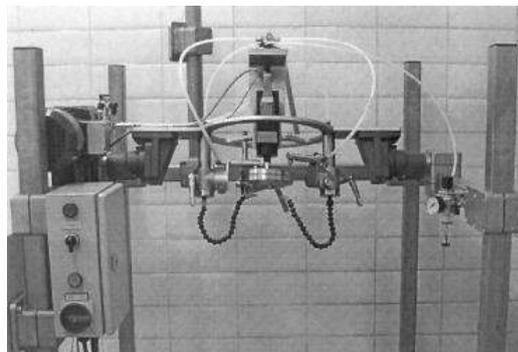


Рисунок 1.12 – Пилотная установка для получения частиц геля

В работе [56] представлена пилотная установка, в которой после струйной резки капли раствора хитозана, альгината натрия и пектина попадали в приемную емкость, которая представляла из себя цилиндрический сосуд с раствором сшивающего агента. Объем приемной емкости в 5 раз превышал общий объем раствора биополимера, чтобы обеспечить равномерное перемешивание и разделение частиц. Основным недостатком данной технологии является конструкция приемной емкости, которая не обеспечивает отвод частиц и рекуперацию сшивающего агента, из-за чего производительность установки при переходе на пилотное производство будет достаточно низкой. Поэтому разработка приемной емкости для проведения процесса гелеобразования является актуальной задачей.

Наиболее интересные и близкие к данной работе концепции пилотных установок для получения микрочастиц геля представлены в работе [129] (Рисунок 1.13).

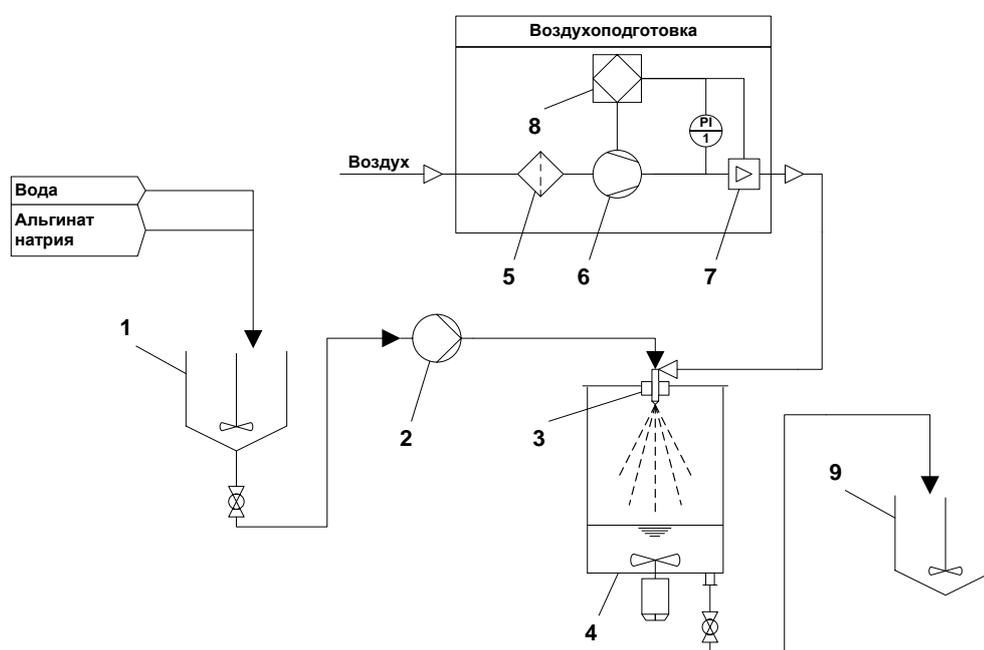


Рисунок 1.13 – Пилотная установка для получения микрочастиц геля альгината методом распыления раствора альгината через форсунку: 1 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 2 – перистальтический насос; 3 – форсунка; 4 – приемная емкость с перемешивающим устройством; 5 – воздушный фильтр; 6 – компрессор; 7 – расходомер вихревой; 8 – контроллер; 9 – приемная емкость с перемешивающим устройством; PI1 – датчик давления

В случае представленной пилотной установки, в которой раствор альгината натрия распыляется через форсунку, основным недостатком является приемная емкость, в которой проводится этап гелеобразования. Однако в научно-технической литературе не представлено работ по разработке приемной емкости для проведения гелеобразования частиц или микрочастиц, что подчеркивает актуальность таких исследований.

В работе [129] в том числе представлена полунепрерывная установка для получения микрочастиц геля альгината натрия масляно-эмульсионным методом (Рисунок 1.14).

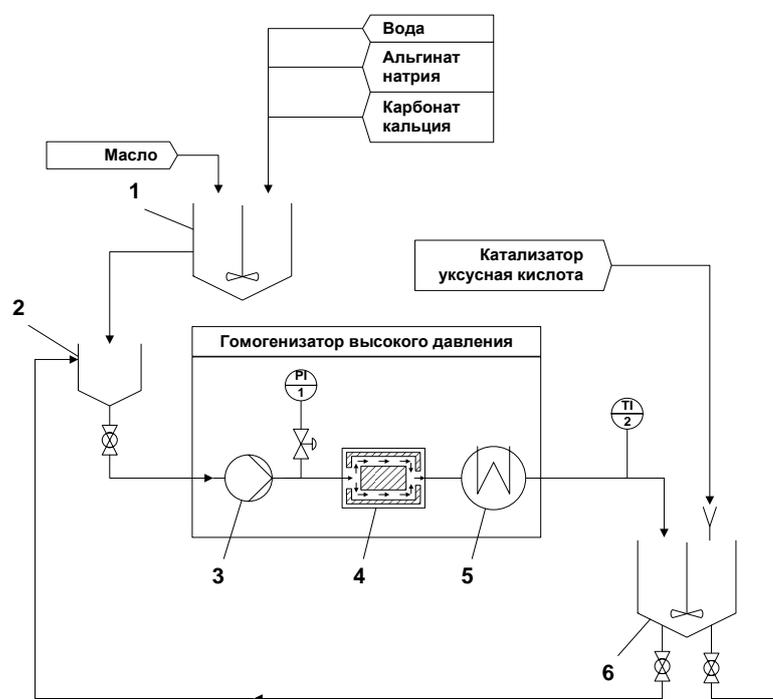


Рисунок 1.14 – Пилотная установка для получения микрочастиц геля альгината масляно-эмульсионным методом: 1 – емкость с перемешивающим устройством для создания предварительной эмульсии; 2 – приемная емкость; 3 – высоконапорный плунжерный насос; 4 – рабочая камера гомогенизатора Н30Z; 5 – теплообменник гомогенизатора для охлаждения продукта; 6 – приемная емкость с перемешивающим устройством, PI1 – манометр, TI2 – термодатчик

Микрочастицы геля получают путем получения эмульсий «альгинат натрия – масло» и «карбонат кальция – масло». Затем эмульсии смешивают и

гомогенизируют при высоком давлении. После получения микрочастиц геля авторы предлагают отделять микрочастицы центрифугированием.

Процесс ступенчатой замены растворителя в порах хитозановых аэрогелей является необходимой, но крайне ресурсозатратной стадией [130]. В научно-технической литературе представлены подходы по оптимизации данного процесса с точки зрения временных затрат, например, замена растворителя под давлением или использование осушителей [131, 132]. Однако данные подходы характеризуются высокими энергетическими или ресурсными затратами. Поэтому исследования процессов сокращения затрат на ресурсы процесса ступенчатой замены растворителя являются особенно актуальными для разработки технологии производства частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей.

Одним из самых исследуемых процессов в рамках масштабирования производства аэрогелей является сверхкритическая сушка. В научно-технической литературе представлено множество работ по разработке оборудования для проведения сверхкритической сушки аэрогелей, в том числе частиц и микрочастиц с различной аппаратно-технической базой [80, 87, 130, 133]. Некоторые решения представлены в разделе 1.4.

В данном разделе приведены коммерческие решения для масштабирования сверхкритической сушки частиц геля. Например, установка для сверхкритической сушки аэрогеля была поставлена в Центр материалов для электронных технологий (С-МЕТ) [134](Рисунок 1.15).



Рисунок 1.15 – Пилотная установка для сверхкритической сушки аэрогелей

В конструкции установки имеются 4 колонны. 3 колонны предназначены для низкотемпературной сверхкритической сушки. Максимальное рабочее давление для низкотемпературной колонны 200 бар и максимальная рабочая температура 100 °С. Одна колонна предназначена для высокотемпературной сверхкритической сушки. В установку входят такие инженерные коммуникации, как компрессор воздуха для приборов, охладитель и аппараты для горячего водоснабжения. Для рекуперации, конденсации и повторного использования CO<sub>2</sub> установлен контур рециркуляции газа с компрессором. Используются дозирующие насосы CO<sub>2</sub> высокого давления.

Компания JODA поставляет в Российскую Федерацию установки для проведения сверхкритической сушки промышленных масштабов (Рисунок 1.16).



Рисунок 1.16 – Промышленная установка для сверхкритической сушки аэрогелей от компании JODA, Китай

По представленным данным [135], рабочие объемы установок могут достигать 100 л при максимальном давлении 200 бар. Компания поставляет решения под заказ для каждого из клиентов.

В Российской Федерации поставками сверхкритического оборудования занимается компания «ГК Креатор» [136] (Рисунок 1.17).



Рисунок 1.17 – Пилотная установка для сверхкритической сушки аэрогелей от компании «ГК Креатор», РФ

Сверхкритические системы сушки представлены как лабораторными, так и пилотными установками. Эргономичное управление посредством сенсорного дисплея и высокий уровень автоматизации позволяют легко поддерживать процесс с возможностью изготовления установок под конкретные задачи.

Таким образом, в научно-технической литературе не представлены комплексные решения в рамках пилотных производств частиц или микрочастиц хитозановых аэрогелей. Однако совмещение отдельно разработанных пилотных установок позволит обеспечить наработку частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей. На основе литературных данных было выявлено, что особенно актуальной задачей является разработка приемной емкости для проведения этапа гелеобразования с учетом гидродинамики потока раствора сшивающего агента, разработка подхода к уменьшению ресурсозатрат на стадии ступенчатой замены растворителя и концептуальный дизайн технологической схемы пилотного производства частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей с учетом экономических затрат.

## 1.8 Постановка цели и задач исследования

Целью работы являются экспериментальные исследования и моделирование процессов и аппаратов для получения частиц хитозановых аэрогелей, в том числе содержащих активные фармацевтические субстанции.

Для достижения поставленной цели были сформулированы научно-технические задачи.

1. Экспериментальное исследование процессов получения хитозановых аэрогелей в форме частиц и микрочастиц, с варьированием основных параметров процесса.

2. Теоретическое и экспериментальное исследование процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры хитозановых аэрогелей с использованием сверхкритических флюидов.

3. Математическое моделирование процессов и аппаратов для получения хитозановых аэрогелей.

4. Концептуальный дизайн технологической схемы процессов получения частиц хитозанового аэрогеля.

5. Экономический расчет процессов получения частиц хитозановых аэрогелей.

Для решения поставленных задач была сформирована стратегия их решения (Рисунок 1.18):

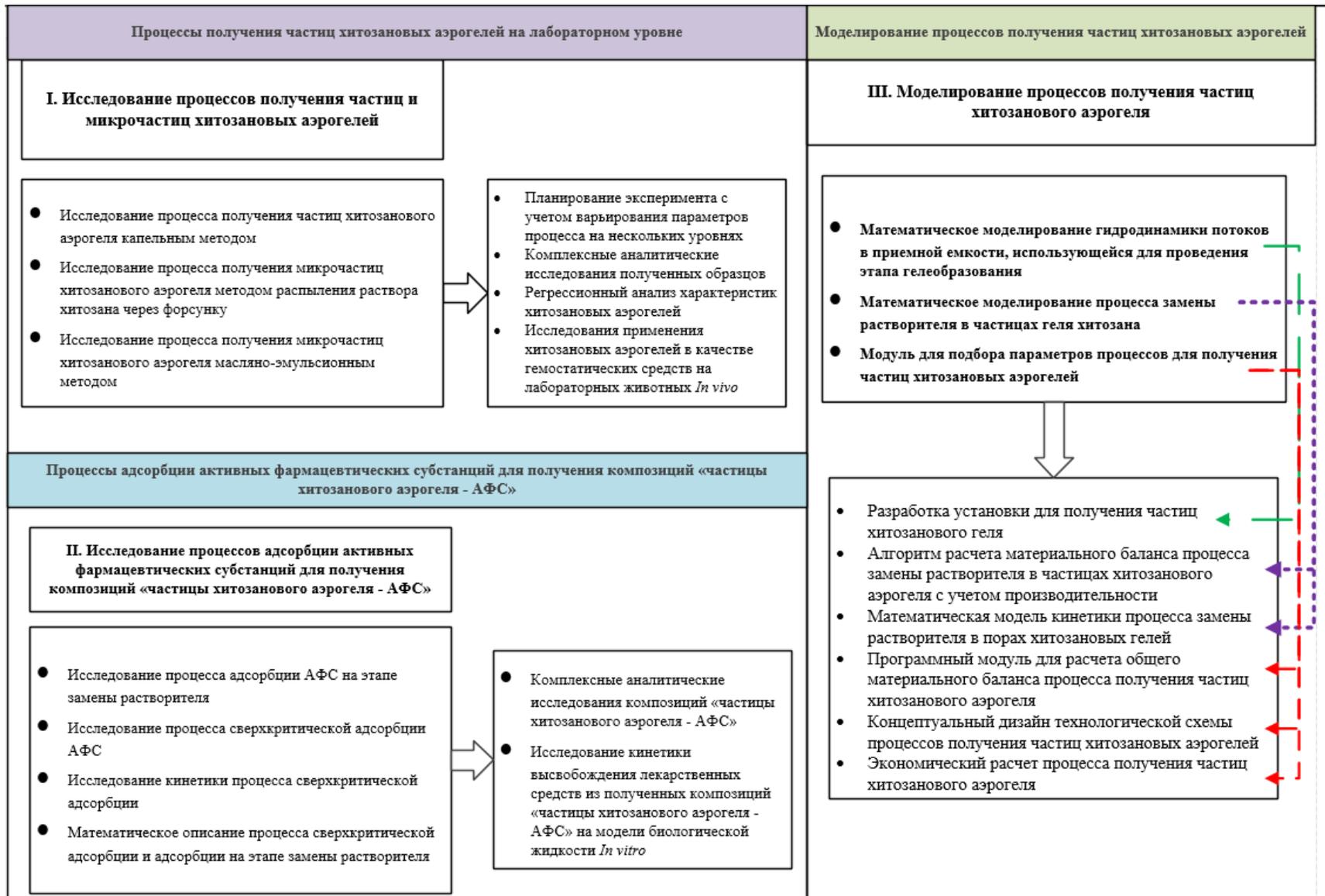


Рисунок 1.18 – Стратегия решения поставленных задач

## Глава 2. Экспериментальные исследования процессов получения частиц хитозановых аэрогелей

В данной главе представлены экспериментальные и аналитические исследования процессов получения хитозановых аэрогелей в форме частиц и микрочастиц тремя методами: капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом (Рисунок 2.1).

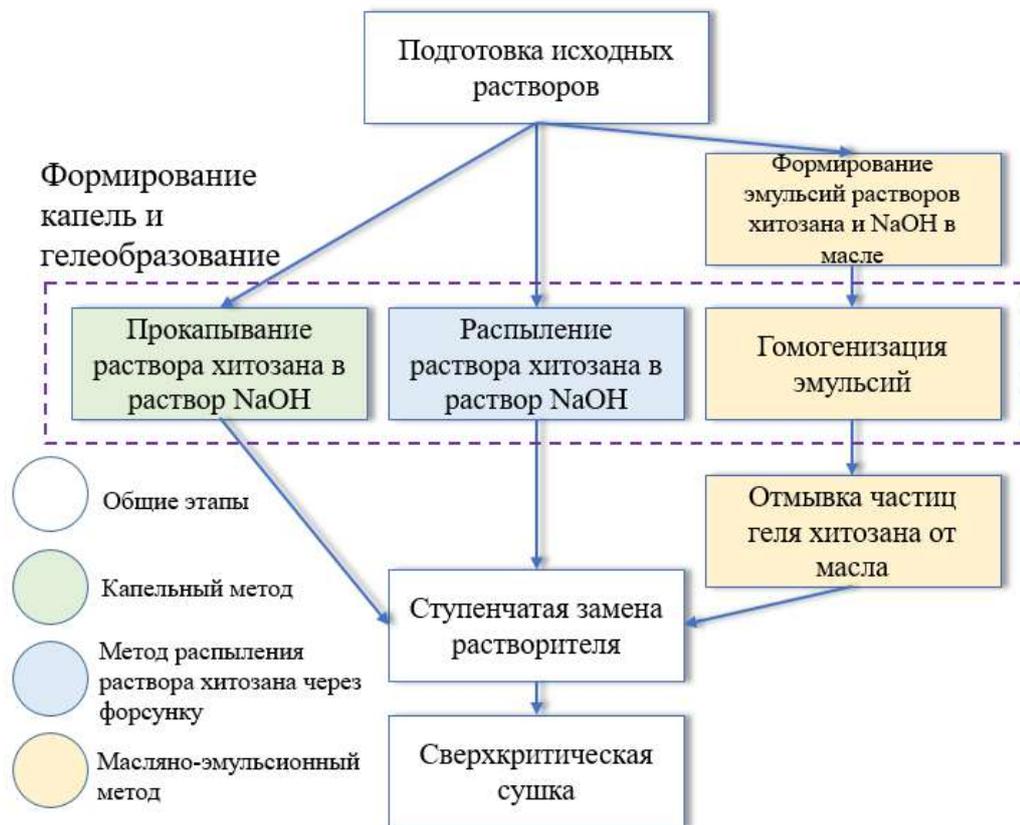


Рисунок 2.1 – Схема получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей

Этап формирования геля является ключевым в процессе образования структуры аэрогеля, поскольку именно на этом этапе происходит сшивка биополимерных цепей, в результате которой задается пористость, удельная поверхность и размер пор будущего аэрогеля. Исследование взаимосвязей между характеристиками частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей и параметрами процессов их получения даст возможность выбрать методы формирования геля с

учетом эффективности использования этих материалов в качестве местных гемостатических средств.

Основная задача, решаемая в данной части работы – исследование процессов получения хитозановых аэрогелей и определение основных зависимостей типа «параметр – свойство» для дальнейшей разработки технологии получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей. В данной части работы получены частицы и микрочастицы хитозановых аэрогелей при варьировании методов и основных параметров процесса их получения. Для всех полученных образцов были проведены комплексные аналитические исследования и определены физические и структурные свойства.

По итогам данной части работы будут выбраны параметры процесса получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей с заданными характеристиками.

## **2.1 Капельный метод для получения частиц хитозановых аэрогелей**

Процесс получения частиц геля хитозана состоит из следующих этапов: подготовка исходных растворов (раствор хитозана и раствор сшивающего агента), формирование геля, ступенчатая замена растворителя и сверхкритическая сушка.

Процессы получения частиц хитозановых аэрогелей отличаются главным образом стадией формирования геля. Размер капель раствора биополимера, попадающих в раствор сшивающего агента, задает будущий размер частиц аэрогеля. В рамках капельного метода получения частиц хитозановых гелей введение раствора биополимера в раствор сшивающего агента производится с помощью прокапывающих устройств, в частности, шприцевого насоса (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Схема получения частиц хитозановых аэрогелей капельным методом

В этап подготовки исходных растворов входит получение раствора хитозана в растворе уксусной кислоты с заданной концентрацией и получение раствора сшивающего агента, в данной работе был использован водный раствор NaOH с заданной концентрацией. На данной стадии возможно добавление дополнительного полимера в раствор хитозана для модификации характеристик получаемого аэрогеля. В качестве дополнительного полимера был выбран плуроник F127, поскольку он обладает свойством образовывать гель при контакте с жидкостью, является нетоксичным и биосовместимым и может оказывать влияние на функциональные характеристики материала.

Для формирования геля хитозана раствор хитозана капельно вводится в щелочной раствор (водный раствор NaOH) с равномерной скоростью с помощью шприцевого насоса Sono-Tek 12-05126 Dual Syringe Pump (Рисунок 2.3). В результате получают сферические частицы диаметром от 3 до 5 мм. Полученные частицы геля выдерживаются в щелочной среде не менее 12 часов для того, чтобы сшивка биополимера прошла в полном объеме.



Рисунок 2.3 – Шприцевой насос Sono-Tek 12-05126 Dual Syringe Pump

Следующим этапом является замена растворителя в порах геля на изопропанол, поскольку вода не образует гомогенную смесь с сверхкритическим диоксидом углерода. Подробное описание данного процесса приведено в разделе 2.2 диссертационной работы.

Методы планирования эксперимента позволяют исследовать влияние количественных параметров на количественные характеристики процессов. В рамках диссертационной работы для оценки качества частиц хитозановых аэрогелей используются количественные характеристики, поэтому наиболее эффективным методом планирования является полный факторный эксперимент (ПФЭ).

Варьируемые параметры были выбраны на основе обзора литературных данных (пункт 1.3).

Далее приведены диапазоны варьируемых параметров с наименованиями полученных частиц хитозановых гелей (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Диапазоны варьируемых параметров процесса получения частиц хитозановых гелей

№ образца	<i>S</i> <sub>хитозана</sub> , масс.%	<i>S</i> <sub>кислоты</sub> , М	<i>S</i> <sub>щелочи</sub> , М	<i>S</i> <sub>сплюроник</sub> , масс.%
К1	1	0.1	1	0
К2		0.2		
К3	2	0.1		
К4		0.2		
К5	1	0.1		0.05
К6		0.2		
К7	2	0.1		
К8		0.2		
К9	1	0.1	0.1	0
К10		0.2		
К11	2	0.1		
К12		0.2		
К13	1	0.1		0.05
К14		0.2		
К15	2	0.1		
К16		0.2		
К17	1.2	0.1	1	0
К18	1.4			
К19	1.6			
К20	1.8			
К21	1		0.28	
К22			0.46	
К23			0.64	
К24			0.82	

В каждой экспериментальной точке было выполнено трехкратное повторение с целью оценки сходимости экспериментов.

## 2.2 Кинетика процесса замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей

Этап ступенчатой замены растворителя в порах частиц геля хитозана является ресурсо- и времязатратным процессом. Ступенчатая замена растворителя необходима для того, чтобы избежать деформации структуры во время вытеснения воды из пор геля хитозана. Как правило, время выдерживания частиц геля в растворе изопропанола составляет не менее 2 часов для достижения равновесия, исходя из литературных данных [22, 129].

Для сокращения временных затрат в процессе ступенчатой замены растворителя в порах частиц геля хитозана были проведены исследования кинетики данного процесса. Время пребывания в растворе изопропанола для всех последующих экспериментов определялось исходя из кинетики процесса ступенчатой замены растворителя. Для проведения данного этапа частицы хитозанового геля помещали в водные растворы изопропанола, при этом концентрация изопропанола на каждом следующем этапе замены была выше предыдущего (30.0, 60.0, 90.0, 99.8, 99.8, 99.8 масс.%).

В рамках исследования процесса замены растворителя использовались частицы хитозанового геля, полученные капельным методом (образец K1). Для этого заданный объем частиц геля хитозана (80 мл) помещался в раствор изопропанола с заданной концентрацией объемом 240 мл при перемешивании и температуре 25 °С. Затем каждые 5 минут отбиралась проба объемом 2 мл. Время пребывания частиц в растворе изопропанола для каждой ступени процесса замены растворителя составляло 120 минут.

В рамках определения концентрации изопропанола в растворе использовался вибрационный измеритель плотности жидкостей ВИП-2МР. Работа плотномера основана на измерении периода колебаний полой трубки оригинальной конфигурации, заполненной исследуемой жидкостью, и последующего вычисления значения ее плотности с использованием результатов предварительной калибровки по двум веществам известной плотности, например, воздуху и воде.

Для определения концентрации изопропанола в растворе «изопропанол – вода» была построена калибровочная кривая зависимости известной концентрации изопропанола от плотности раствора (Приложение 5, Рисунок 5-1). Все измерения проводились при термостатировании растворов при температуре 25 °С. Полученные результаты приведены далее (

Рисунок 2.4). Затем после расчета концентрации раствора изопропанола в растворе производился пересчет концентрации изопропанола в порах частиц хитозанового геля.

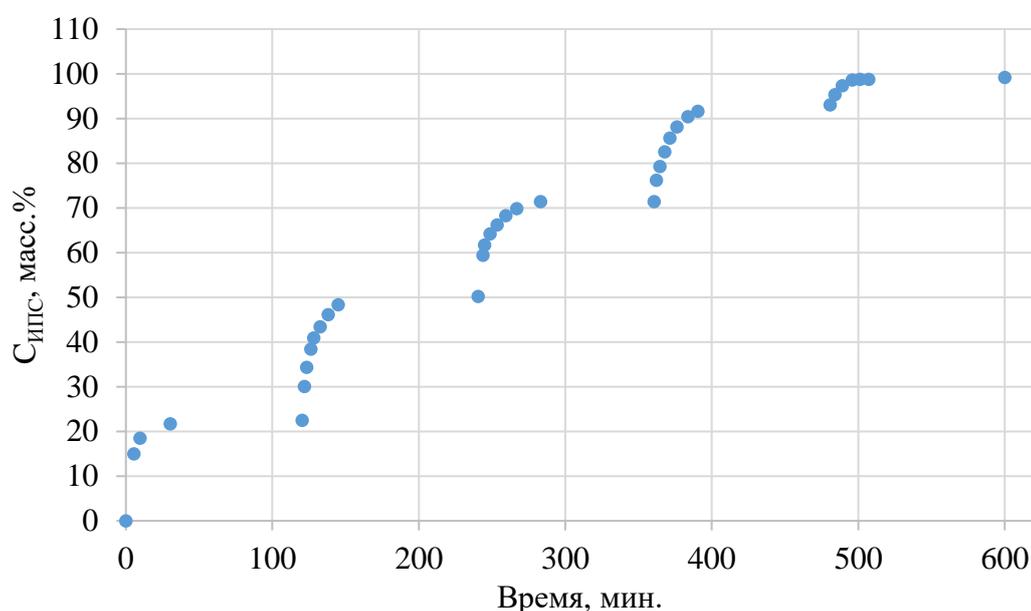


Рисунок 2.4 – Экспериментальная кинетика ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей

В рамках данной части работы было проведено математическое описание процесса ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей. В качестве допущений было принято, что значение концентрации на поверхности частицы равно концентрации в объеме раствора. Математическое моделирование диффузии в изотропных веществах (физико-механические свойства постоянны и одинаковы во всех направлениях) базируется на втором (2.1) законе Фика [137].

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (2.1)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии, м<sup>2</sup>/с;  $C$  – концентрация вещества, г/м<sup>3</sup>;  $x$  – пространственная координата, м;  $t$  – время, с.

В качестве радиуса частиц для математического описания диффузии растворителя брался средний радиус 50 частиц, измеренных с помощью штангенциркуля, для образца К1. Средний радиус составил 1.5 мм.

Рассмотрим выражение 2-го закона Фика в сферических координатах. В данном преобразовании координатами являются радиус  $r$ , углы  $\theta$  и  $\varphi$ . Если распределение концентрации зависит только от радиальной координаты  $r$  и не зависит от координат  $\theta$  и  $\varphi$ , будет иметь место случай сферической симметрии. Уравнение (2.1) принимает вид:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial c}{\partial r} \right) \quad (2.2)$$

В рамках данной части работы коэффициент диффузии рассчитывался по подходу, предложенному Грифффином [138]. В данном подходе предполагается, что длина свободного пробега молекул в конденсированных фазах много меньше диаметра пор материала, что позволяет не учитывать внутреннюю структуру, кривизну пор и пористость. Таким образом, уравнения не учитывают кнудсеновскую диффузию и диффузию вдоль стенок пор.

Для определения коэффициента диффузии используется следующее уравнение:

$$D = (D_{12})^{x_1} \cdot (D_{21})^{x_2}, \quad (2.3)$$

Где где  $x_1$  – молярная доля воды в смеси;  $x_2$  – молярная доля изопропанола в смеси;  $D_{12}$  – коэффициент диффузии воды в растворе изопропилового спирта, м<sup>2</sup>/с;  $D_{21}$  – коэффициент диффузии изопропилового спирта в воде, м<sup>2</sup>/с.

Коэффициенты диффузии  $D_{12}$  и  $D_{21}$  взяты из работы [139]. Для моделирования кинетики процесса замены растворителя в сферической частице геля частицу геля с радиусом  $r_n$  разбивали на слои с шагом по радиальной координате  $dr$ ,  $n$ -ый из

которых представлял собой объем жидкости в аппарате, окружающий частицу (Рисунок 2.5).

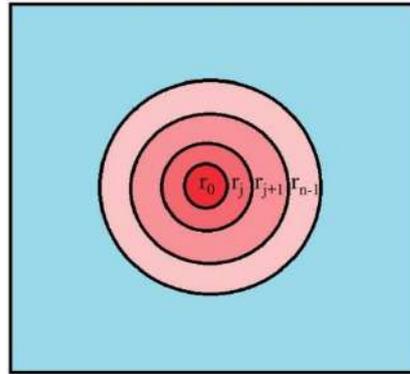


Рисунок 2.5 – Схема разбиения частицы геля хитозана на слои

Коэффициенты диффузии воды в изопропиловом спирте и изопропилового спирта в воде взяты из работы [139]. Начальные и граничные условия:

$$\begin{aligned} t = 0, 0 < r_j < r_n: C &= C_0^{\text{част}} \\ t = 0, r = r_n: C &= C_0^{\text{емк}} \\ t > 0: \Delta m^{\text{част}} &= -\Delta m^{\text{емк}} \end{aligned} \quad (2.4)$$

где  $r_n$  – радиус частицы геля, м;  $C_0^{\text{част}}$  – концентрация ИПС в порах частиц в начальный момент времени,  $C_0^{\text{емк}}$  – концентрация ИПС в емкости для замены растворителя в начальный момент времени, масс.%,  $\Delta m^{\text{част}}$  – изменение массы изопропилового спирта внутри пор частицы,  $\Delta m^{\text{емк}}$  – изменение массы ИПС в емкости для замены растворителя.

Для решения уравнения (2.2) использовалась явная разностная схема Эйлера:

$$\frac{c_j^{i+1} - c_j^i}{\Delta t} = D \left( \frac{c_{j+1}^i - 2c_j^i + c_{j-1}^i}{dr^2} + \frac{2}{r_j} \frac{c_{j+1}^i - c_{j-1}^i}{2dr} \right), \quad (2.5)$$

где  $\Delta t$  – шаг по времени, с;  $h$  – шаг по радиальной координате, м.

С помощью уравнения (2.5) была рассчитана кинетика процесса ступенчатой замены растворителя, описывающая изменение концентрации спирта в емкости для замены растворителя и внутри пор частиц геля хитозана.

В результате проведенных экспериментов были получены графики зависимости концентрации изопропанола в порах частиц хитозановых гелей во время проведения процесса ступенчатой замены растворителя, которые сравнивались с расчетными данными (Рисунок 2.6).

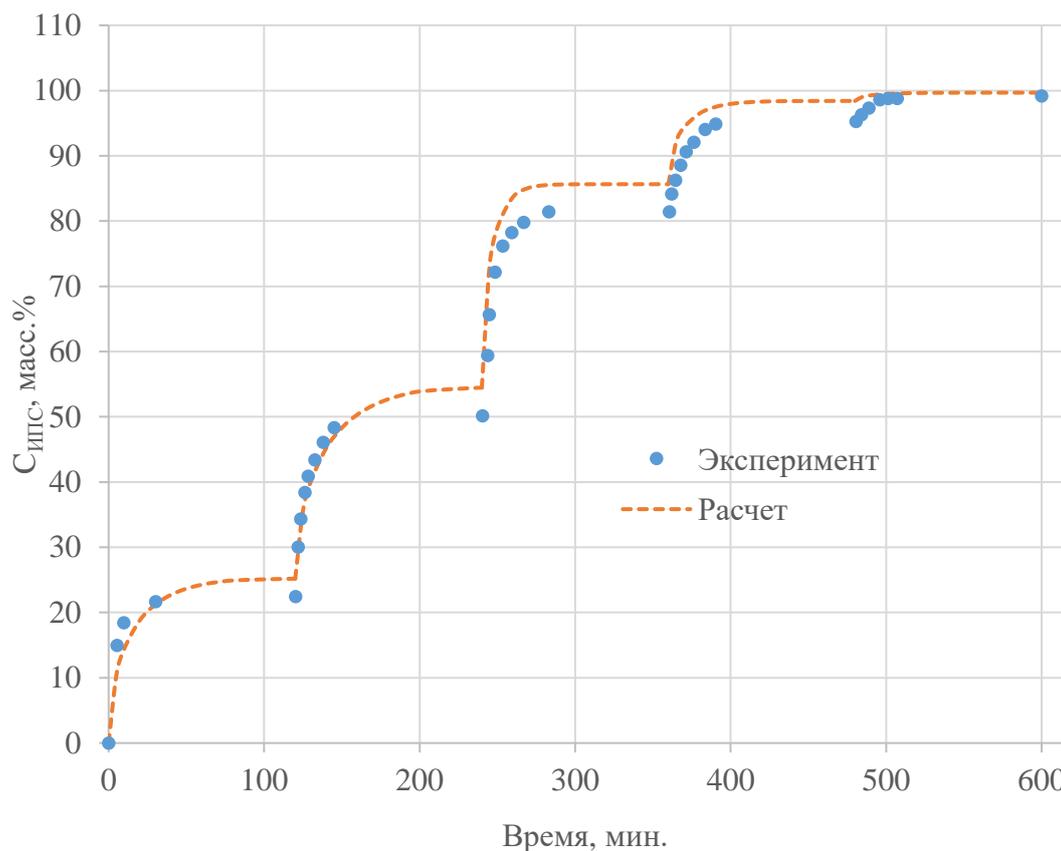


Рисунок 2.6 – Кинетика ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей

Средняя относительная ошибка расчета составила 5.05%. Поскольку значение ошибки составило менее 10%, полученные уравнения считаются адекватными относительно экспериментальных данных.

Таким образом, полученные уравнения позволяют моделировать кинетику процесса замены растворителя внутри пор частиц хитозанового аэрогеля. Данные уравнения будут использованы в дальнейшей части работы, а именно в разделе 4.3.1.

### 2.3 Процесс сверхкритической сушки частиц хитозановых аэрогелей

Завершающей стадией является сверхкритическая сушка. Схема установки для проведения процесса сверхкритической сушки представлена далее (Рисунок 2.7).

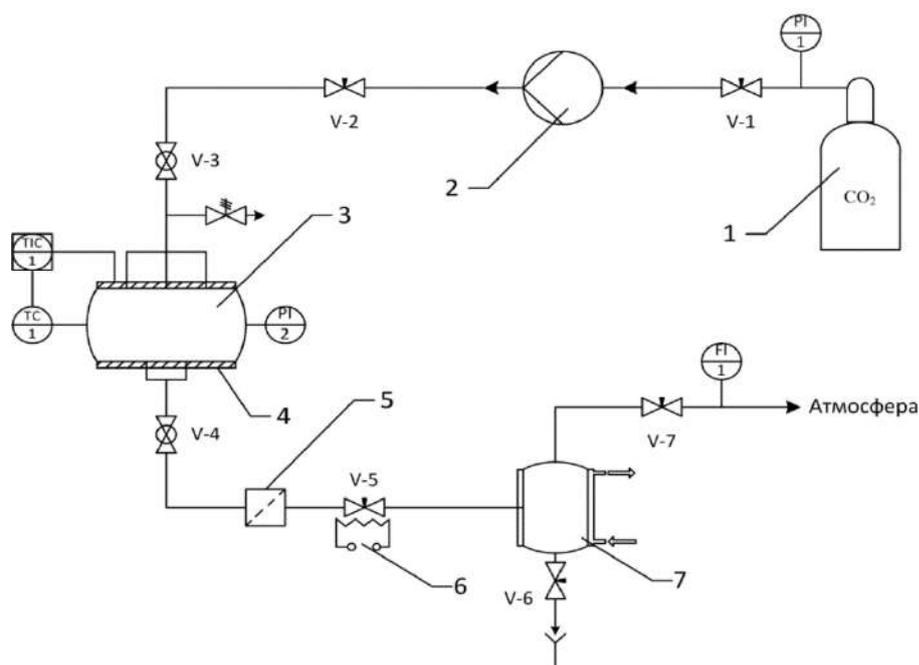


Рисунок 2.7 – Принципиальная схема установки сверхкритической сушки: 1 – баллон диоксида углерода; 2 – пневматический насос;  
3 – аппарат высокого давления; 4 – нагревательная рубашка;  
5 – фильтр; 6 – нагревательный элемент; 7 – сепаратор с охлаждающей рубашкой;  
PI – манометр; TIC – терморегулятор; TC – термопара; FI – расходомер

Процесс сверхкритической сушки осуществлялся следующим образом: из баллона с диоксидом углерода 1 осуществляется подача в конденсатор 2. В конденсаторе происходит охлаждение диоксида углерода до  $5^{\circ}\text{C}$  для предотвращения фазового перехода в газообразную форму. Насосом под номером 3 (Maximator G35) нагнетается давление, диоксид углерода поступает в термостат 4 и аппарат высокого давления 5. Обогрев объема аппарата осуществляется гибкой нагревательной лентой, размещенной на внешней стороне корпуса. Для контроля параметров процесса в аппарате высокого давления установлены: преобразователь термоэлектрический; регулятор температуры; манометр; датчик давления. Расход диоксида углерода на выходе из аппарата регулируется системой вентиля и отображается на ротаметре.

Выбор параметров ведения процесса сверхкритической сушки частиц хитозанового аэрогеля основывался на опыте сотрудников кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, чьи работы были посвящены сверхкритической сушке аэрогелей [7, 21, 87, 109].

Процесс сверхкритической сушки частиц и микрочастиц хитозановых гелей протекает следующим образом: в аппарат высокого давления предварительно загружаются упакованные в фильтровальную бумагу частицы хитозанового геля вместе с заданным объемом растворителя (изопропилового спирта); аппарат герметизируется; далее в аппарат высокого давления подается диоксид углерода, который переходит в сверхкритическое состояние и смешивается со спиртом, а затем вытесняет его; в аппарате поддерживаются определенная температура и давление (120 бар, 40°C); далее осуществляется этап сброса растворителя из свободного объема аппарата высокого давления в течение 1 часа (расход диоксида углерода 2.5 кг/ч) и стадия диффузионного вытеснения спирта из пор продолжительностью 6 часов.

После окончания процесса сушки перекрывается подача диоксида углерода, и постепенно сбрасывается давление (скорость 4 бар/мин). По достижении атмосферного давления аппарат разгерметизируется, и полученные образцы аэрогелей изымаются из аппарата. Процесс сверхкритической сушки был аналогичным для всех полученных в ходе диссертационной работы образцов.

#### **2.4 Метод распыления раствора хитозана для получения микрочастиц хитозановых аэрогелей**

Процесс получения микрочастиц хитозанового аэрогеля методом распыления через форсунку состоит из следующих этапов: подготовка раствора хитозана в уксусной кислоте и водного раствора сшивающего агента, формирование геля хитозана, замена растворителя и сверхкритическая сушка (Рисунок 2.8).



Рисунок 2.8 – Схема получения микрочастиц хитозанового аэрогеля методом распыления через форсунку

Этап подготовки исходных растворов аналогичен капельному методу и описан в пункте 2.1 диссертационной работы.

Далее проводится стадия гелеобразования микрочастиц геля хитозана. Данная стадия осуществляется с помощью пневматической форсунки внешнего смешения (Glatt GmbH с диаметром внутреннего отверстия 0.5 мм, Рисунок 2.9). Выбор данного типа форсунки обусловлен возможностью использования ее для распыления относительно вязких жидкостей, к которым относится раствор хитозана.



Рисунок 2.9 – Пневматическая форсунка внешнего смешения Glatt

Для процесса распыления раствора хитозана в смесительную камеру форсунки одновременно подается жидкость (раствор хитозана) и сжатый воздух под

давлением (0.2 бар). Пневматическое распыление происходит из-за энергии высокоскоростного потока сжатого воздуха, который в выходном участке пневматической форсунки дробит поток жидкости [140]. Происходит разбиение потока жидкости на капли, которые приобретают факел распыла «полный конус». Далее капли раствора хитозана попадают в приемную емкость, которая предварительно наполняется раствором сшивающего агента. При контакте капель раствора хитозана в раствор сшивающего агента инициируется процесс гелеобразования. Следующим этапом является замена растворителя в порах геля на изопропанол аналогично пункту 2.1.

На основе данных из научно-технической литературы в качестве варьируемых факторов эксперимента были выбраны концентрации хитозана и щелочи (пункт 1.3). Далее приведены диапазоны варьируемых параметров с наименованиями полученных микрочастиц хитозановых гелей (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Варьируемые параметры процесса получения микрочастиц хитозановых гелей

№ образца	$C_{\text{хитозана}}$ , масс. %	$C_{\text{щелочи}}$ , М
P1	1	0.1
P2		0.5
P3		0.9
P4	1.5	0.1
P5		0.5
P6		0.9
P7	2	0.1
P8		0.5
P9		0.9

Завершающей стадией является сверхкритическая сушка, которая проводилась способом, аналогичным описанному в пункте 2.3.

## 2.5 Масляно-эмульсионный метод для получения микрочастиц хитозановых аэрогелей

Процесс получения микрочастиц хитозанового аэрогеля масляно-эмульсионным методом состоит из следующих этапов: подготовка раствора хитозана в уксусной кислоте и водного раствора сшивающего агента, эмульгирование подготовленных растворов в масле, формирование геля хитозана, отмывка геля хитозана от масла, замена растворителя и сверхкритическая сушка (Рисунок 2.10).



Рисунок 2.10 – Схема получения микрочастиц хитозанового аэрогеля масляно-эмульсионным методом

В этап подготовки исходных растворов входит получение раствора хитозана в растворе уксусной кислоты с заданной концентрацией, с добавлением

поверхностно-активного вещества, а именно Tween 80 с заданной концентрацией. Далее получают водный раствор NaOH с заданной концентрацией. Затем проводят этап формирования эмульсий полученных растворов в масле. Соотношение «раствор : масло» во всех экспериментах составляло 1:3 соответственно. Далее полученные эмульсии гомогенизируют с помощью гомогенизатора IKA ULTRATURRAX T 25 (Рисунок 2.11) при скорости гомогенизации 3000 об/мин или 6000 об/мин. Предварительно было определено необходимое время гомогенизации эмульсий, которое составило 10 минут для всех проведенных экспериментов. Время гомогенизации было определено экспериментально, исходя из формирования устойчивой эмульсии.



Рисунок 2.11 – Гомогенизатор IKA ULTRATURRAX T 25

Далее проводится стадия гелеобразования микрочастиц геля хитозана. При непрерывном диспергировании эмульсии хитозана к ней добавляют эмульсию раствора NaOH и перемешивают в течение 10 минут. Время эмульгирования было установлено экспериментальным путем. Полученную смесь выдерживают 24 часа для полного протекания стадии формирования геля. Экспериментально установлено, что выдерживание системы в течение 24 часов обеспечивает полноту и равномерность процесса формирования геля. После получения микрочастиц геля хитозана производится отмывка частиц геля от масла и щелочи. Полученные

образцы многократно промываются гексаном при отделении частиц геля от водной фазы методом центрифугирования (центрифуга Sigma 2-16P) при 6000 об/мин. Следующим этапом является замена растворителя в порах геля на изопропанол аналогично пункту 2.1.

На основе данных из научно-технической литературы в качестве варьируемых факторов эксперимента были выбраны концентрации хитозана, щелочи, ПАВ и скорость вращения ротора гомогенизатора (пункт 1.3). Далее приведены диапазоны варьируемых параметров с наименованиями полученных частиц хитозановых гелей (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Варьируемые параметры процесса получения микрочастиц хитозановых гелей

№ образца	$C_{\text{хитозана}}$ , масс.%	$C_{\text{щелочи}}$ , М	$C_{\text{ПАВ}}$ , масс.%	$\nu_{\text{гомоген.}}$ , об/мин
M1	1	0.1	0	3000
M2				6000
M3			1	3000
M4				6000
M5		1	0	3000
M6				6000
M7			1	3000
M8				6000
M9	2	0.1	0	3000
M10				6000
M11			1	3000
M12				6000
M13		1	0	3000
M14				6000
M15			1	3000
M16				6000

Завершающей стадией является сверхкритическая сушка, которая проводилась способом, аналогичным описанному в пункте 2.3.

## 2.6 Аналитические исследования частиц хитозановых аэрогелей

### 2.6.1 Методы, методики и оборудование, используемые в аналитических исследованиях

В ходе экспериментальных исследований был использован хитозан с молекулярной массой 111 кДа. Чтобы ее определить, было проведено исследование молекулярной массы хитозана вискозиметрическим методом.

Для определения насыпной плотности частиц и микрочастиц хитозанового аэрогеля образцы помещали в сосуд заданного объема и измеряли их массу с использованием аналитических весов PA214C (OHAUS Corp., USA) с точностью до 0.0001 г. Для всех образцов каждое измерение повторяли не менее 3 раз. Используя полученные данные, рассчитывали насыпную плотность образцов как отношение их массы к занимаемому объему.

Для определения кажущейся плотности частиц отбирали по 20 частиц каждого образца и измеряли диаметр каждой частицы в трех сечениях. Рассчитывали среднее значение диаметра каждой частицы. Далее на аналитических весах измеряли массу частиц. Затем рассчитывали кажущуюся плотность частиц:

$$\rho_{\text{каж}} = \frac{m}{\sum_1^{20} V_{\text{частицы}}}, \quad (2.6)$$

где  $\rho_{\text{каж}}$  – кажущаяся плотность частиц, кг/м<sup>3</sup>;  $m$  – масса двадцати частиц образца, кг;  $V_{\text{частицы}}$  – объем одной частицы образца, м<sup>3</sup>.

Для микрочастиц значение кажущейся плотности принято считать, используя порозность слоя 0.38–0.42. Для расчета была взята средняя порозность, равная  $\varepsilon = 0.4$ . Плотности рассчитывали по формуле:

$$\rho_{\text{каж}} = \frac{\rho_{\text{насып}}}{1 - \varepsilon}, \quad (2.7)$$

где  $\rho_{\text{каж}}$  – кажущаяся плотность частиц, кг/м<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{насып}}$  – насыпная плотность, кг/м<sup>3</sup>;  $\varepsilon$  – порозность слоя, м<sup>3</sup>/м<sup>3</sup>.

Определение истинной плотности хитозана проводилось пикнометрическим методом в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева на

гелиевом пикнометре «AccuPyc II 1340» (Micromeritics). Истинная плотность хитозана составляла 1568 кг/см<sup>3</sup>.

Пористость образца рассчитывается на основе его истинной и кажущейся плотностях. Пористость образца по формуле:

$$P = \left(1 - \frac{\rho_{\text{каж}}}{\rho_{\text{ист}}}\right) * 100\%, \quad (2.8)$$

где  $P$  – пористость образца, %;  $\rho_{\text{ист}}$  – истинная плотность хитозана, кг/м<sup>3</sup>.

Определение удельной площади поверхности образца и среднего размера пор хитозановых аэрогелей проводилось на автоматическом анализаторе удельной поверхности ASAP 2020MP в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева. В качестве газа-адсорбента использовался азот. Удельная площадь поверхности вычислялась при помощи метода БЭТ, также рассчитывалась относительная погрешность. Для вычисления среднего диаметра пор использовался метод БДХ (метод Баррета-Джойнера-Халенды), основанный на обработке экспериментальных изотерм сорбции/десорбции. Перед исследованием проводилась пробоподготовка, в ходе которой аэрогель выдерживался при температуре 60°C в течение одного часа, затем проводилась дегазация в течение 24 часов.

Снимки сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) для исследования структуры поверхности хитозановых аэрогелей были получены с использованием сканирующего электронного микроскопа JEOL 1610LV в Центре коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева. Для исследования были использованы частицы аэрогеля после сверхкритической сушки.

Исследование сорбционной емкости частиц хитозанового аэрогеля проводилось с использованием раствора, имитирующего состав крови (Earle's Balanced Salt Solution, EBSS). Данный раствор обладает pH, соответствующий крови, концентрации ионов в растворе приближены или повторяют концентрации в крови [141]. Для приготовления 1000 мл раствора EBSS в дистиллированной воде были растворены: 6.8 г хлорида натрия; 2.2 г гидрокарбоната натрия; 0.4 г хлорида калия; 0.2 г хлорида кальция; 0.1 г сульфата магния; 0.125 г моногидрата

дигидрофосфата натрия; 1 г глюкозы. Дистиллированная вода добавлялась до достижения заданного объема. Сорбционная емкость ( $\delta$ ) образцов частиц хитозанового аэрогеля измерялась по следующей методике. Взвешивалось заданное количество частиц, после чего к аэрогелю добавлялся 1 мл раствора EBSS, полностью покрывающий частицы для увеличения площади контакта частиц аэрогеля с раствором. Далее частицы выдерживались заданное количество времени (10 минут), по истечении которого проводилось их повторное взвешивание. Непоглощенный избыток влаги удалялся фильтровальной бумагой перед повторным взвешиванием. Сорбционная емкость по EBSS вычислялась как отношение массы поглощенного EBSS к изначальной массе частиц.

Размер микрочастиц хитозанового аэрогеля может оказывать влияние на эффективность материала. Частицы меньшего размера обеспечивают большую площадь поверхности для контакта с кровью, что ускоряет свертывание. Кроме того, частицы небольшого размера хорошо проникают в рану, равномерно распределяются и минимизируют риск раздражения тканей [142]. Распределение частиц по размеру измерялось методом лазерной дифракции на дифрактометре Analysette 22 Nano Tec. Среднечисленный диаметр вычисляли по формуле [143]:

$$\overline{d}_{\text{cp}} = \sum_i \frac{n_i}{\sum_i n_i} d_i = \sum_i f_i d_i, \quad (2.9)$$

где  $\overline{d}_{\text{cp}}$  – среднечисленный диаметр;  $n_i$  – количество микрочастиц  $i$ -ой фракции;  $d_i$  – средний диаметр частиц  $i$ -ой фракции,  $f_i = \frac{n_i}{\sum_i n_i}$  – численная доля  $i$ -ой фракции.

Результаты аналитических исследований характеристик полученных материалов приведены в разделе 2.6.2.

## **2.6.2 Результаты аналитических исследований частиц хитозановых аэрогелей**

Далее (Таблица 2.4 и Таблица 2.5) представлены структурные, физические и поверхностные характеристики частиц (пункт 2.1) и микрочастиц (пункты 2.4 и 2.5)

хитозановых аэрогелей. Методы аналитических исследований полученных материалов были описаны в пункте 2.6.1.

Таблица 2.4 – Структурные и физические характеристики частиц хитозановых аэрогелей

№ образца	$\rho_{нас},$ кг/м <sup>3</sup>	$\rho_{каж},$ кг/м <sup>3</sup>	$\Pi, \%$	$\delta, \text{г/г}$	$S_{уд}, \text{м}^2/\text{г}$	$V_{БДХ}, \text{см}^3/\text{г}$	$D_{пор}, \text{нм}$
K1	24.1	23.5	98.5	10.70	275	1.28	17
K2	28.6	48.8	96.9	7.90	270	1.32	19
K3	32.6	66.5	95.7	4.90	166	0.74	17
K4	30.9	86.7	94.5	4.43	192	1.07	22
K5	25.7	34.7	97.8	8.00	151	0.07	18
K6	30.7	39.0	97.5	7.85	360	1.80	19
K7	33.2	67.3	95.7	5.32	143	0.79	22
K8	33.7	62.8	96.0	9.42	237	1.43	26
K9	30.3	52.2	96.7	12.58	261	1.50	21
K10	17.6	53.9	96.6	8.64	323	2.25	26
K11	41.3	64.9	95.8	6.45	347	2.26	23
K12	34.8	52.9	94.8	8.19	135	0.93	26
K13	42.3	49.6	96.8	9.83	248	1.72	26
K14	33.5	39.6	97.5	5.65	227	1.39	23
K15	33.8	54.5	96.5	6.26	190	1.28	27
K16	33.4	49.2	96.9	7.47	175	1.10	27
K17	26	38.0	97.6	8.74	267	1.56	25
K18	29.7	42.7	97.3	8.3	219	1.25	23
K19	28.5	48.4	96.9	7.86	224	1.13	20
K20	26.8	66.4	95.8	7.42	232	1.16	19
K21	27.9	29.0	98.1	6.82	266	1.48	22
K22	27.5	27.1	98.3	5.21	189	1.18	25
K23	26.2	25.3	98.4	6.44	288	1.37	19
K24	25.9	23.8	98.5	6.84	300	1.62	22

Таблица 2.5 – Структурные и физические характеристики микрочастиц хитозановых аэрогелей

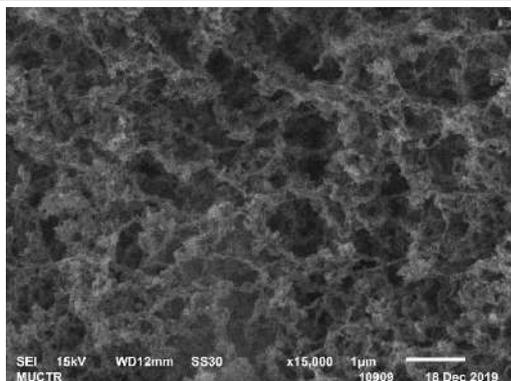
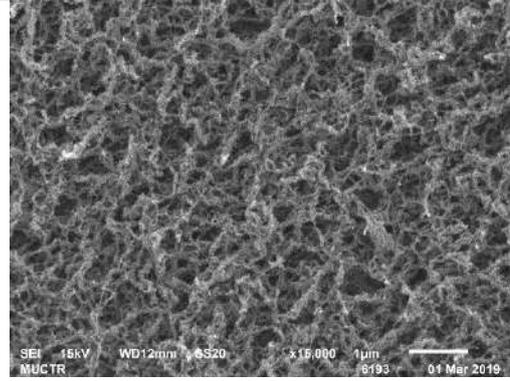
№ образца	$\rho_{нас}$ , кг/м <sup>3</sup>	$\rho_{каж}$ , кг/м <sup>3</sup>	$\Pi$ , %	$S_{уд}$ , м <sup>2</sup> /г	$V_{БДХ}$ , см <sup>3</sup> /г	$D_{пор}$ , нм	$\overline{d}_{ср}$ , мкм
P1	29.3	48.8	97.9	273	1.43	11	78.8
P2	41.4	69.0	96.7	224	1.40	17	51.6
P3	46.4	77.3	96.0	267	1.58	21	47.6
P4	34.8	58.1	97.1	223	1.13	20	50.4
P5	44.1	73.4	96.2	238	1.04	16	43.2
P6	52.4	87.4	95.2	231	1.21	16	39.1
P7	51.1	85.2	95.4	260	1.63	12	51.2
P8	58.0	96.7	94.6	240	1.06	12	38.9
P9	65.4	108.9	93.5	235	1.03	16	30.2
M1	47.5	79.1	96.7	224	1.30	21	59.8
M2	5.8	9.6	99.5	241	1.20	4	26.0
M3	43.8	73.1	97.2	244	1.20	20	59.0
M4	19.8	60.6	98.9	187	1.1.	22	22.1
M5	42.3	61.1	97.3	187	0.90	21	89.0
M6	23.8	39.7	98.0	148	0.90	12	57.5
M7	34.9	58.2	97.3	170	0.90	22	74.2
M8	32.4	54.0	97.7	256	1.30	20	61.2
M9	28.3	64.8	97.6	215	1.10	10	38.9
M10	27.7	46.1	98.0	251	1.30	21	60.7
M11	42.5	70.9	96.5	243	1.30	21	51.6
M12	49.0	81.7	96.5	324	1.90	23	70.4
M13	25.4	23.9	98.5	337	1.80	22	58.6
M14	30.5	50.8	98.0	305	1.40	18	71.6
M15	35.2	58.7	98.0	163	1.00	4	82.3
M16	45.1	50.0	97.2	193	0.90	3	88.8

Все полученные частицы и микрочастицы хитозановых аэрогелей обладают высокой удельной площадью удельной поверхности (от 135 до 360 м<sup>2</sup>/г), малым размером пор (от 3 до 27 нм) и большим объемом пор (от 0.90 до 2.26 см<sup>3</sup>/г). Малый диаметр пор в совокупности с высокой удельной поверхностью благоприятно

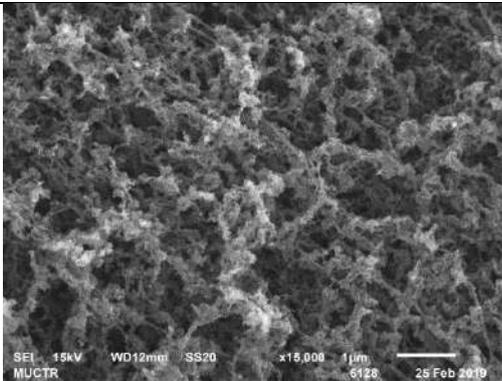
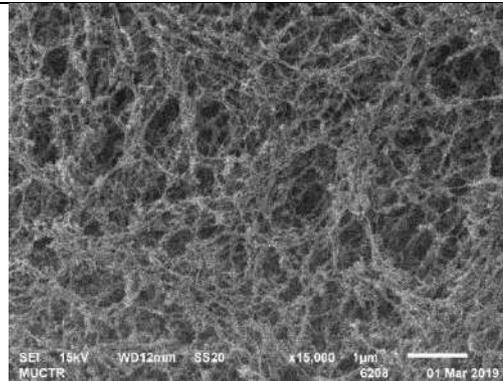
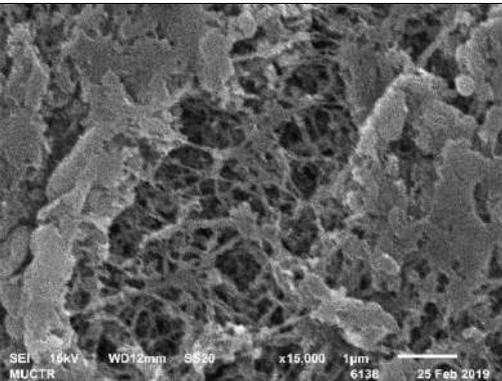
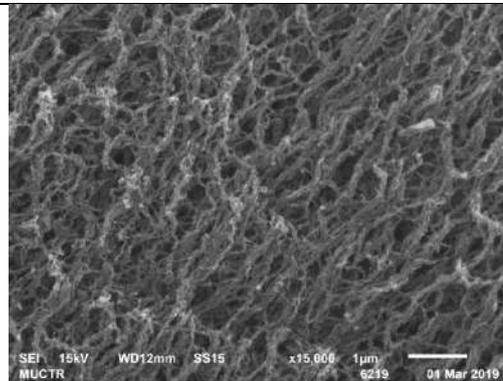
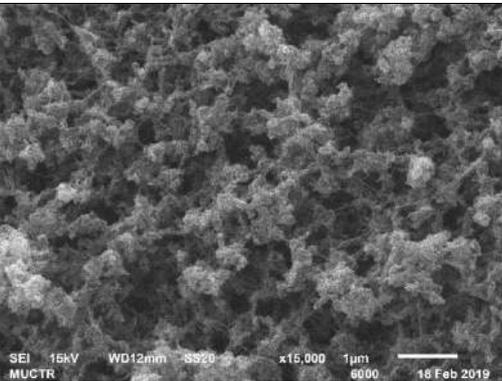
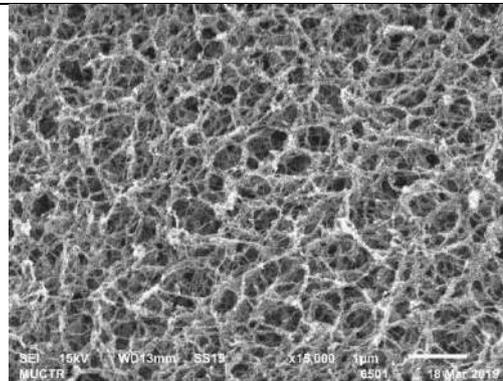
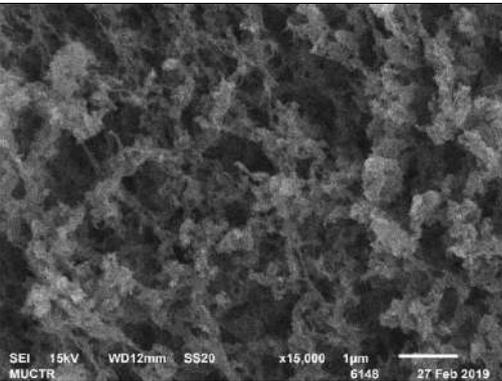
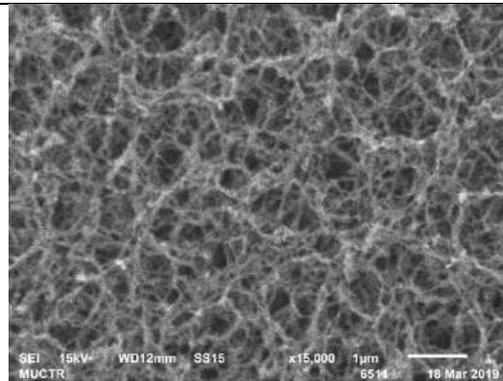
влияет на процесс адсорбции АФС в поры полученных частиц аэрогелей, что является важным фактором при получении функциональных медицинских средств для купирования кровотечений с терапевтическим эффектом. Малый диаметр пор будет способствовать адсорбции АФС преимущественно в аморфном состоянии, которое обладает высокой скоростью высвобождения из пор аэрогеля по сравнению с кристаллической формой АФС [108–110]. Благодаря этому свойству повышается биодоступность АФС и, как следствие, уменьшается время достижения терапевтического эффекта при применении таких медицинских изделий. Кроме того, все частицы и микрочастицы хитозановых аэрогелей обладают высокой пористостью ( $> 95\%$ ), что является значительным преимуществом при использовании их в качестве матриц-носителей АФС и местных гемостатических средств для остановки кровотечений различной степени тяжести, поскольку пористость материала напрямую связана с эффективностью остановки кровотечений.

Были получены изображения поверхности частиц хитозанового аэрогеля методом СЭМ для образцов К1–К16. Таблица 2.6 демонстрирует снимки поверхности частиц хитозанового аэрогеля.

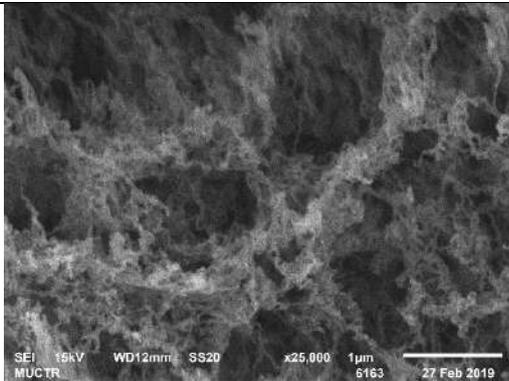
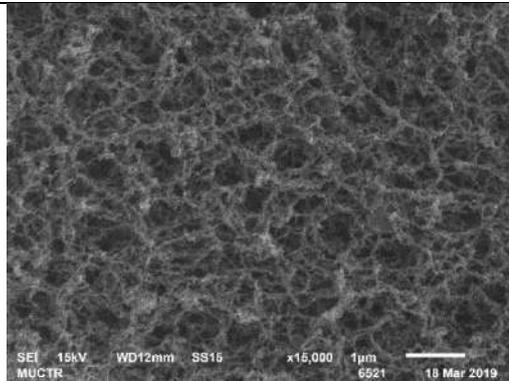
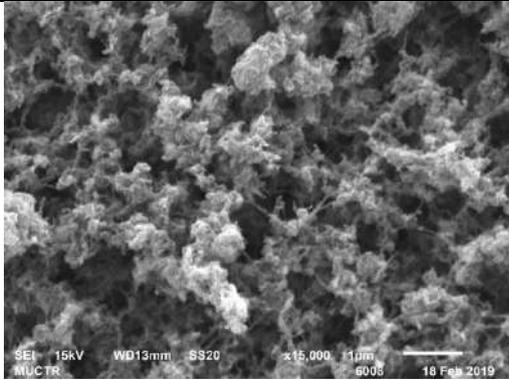
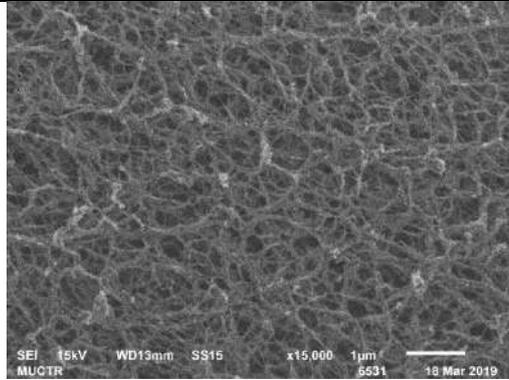
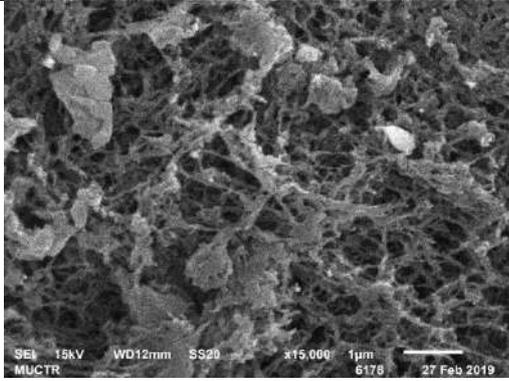
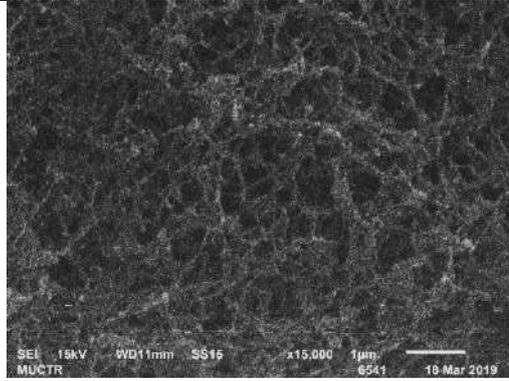
Таблица 2.6 – СЭМ-изображения поверхности частиц хитозанового аэрогеля

№ образца	Изображение поверхности	
	$C_{щелочи} = 1 \text{ M}$	$C_{щелочи} = 0.1 \text{ M}$
К1 и К9		

## Продолжение таблицы 2.6

№ образца	Изображение поверхности	
	$C_{щелочи} = 1 \text{ M}$	$C_{щелочи} = 0.1 \text{ M}$
К2 и К10		
К3 и К11		
К4 и К12		
К5 и К13		

Продолжение таблицы 2.6

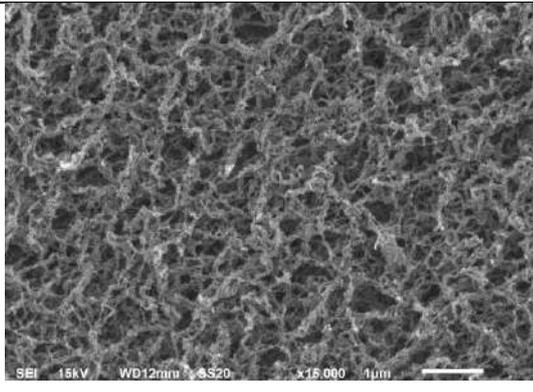
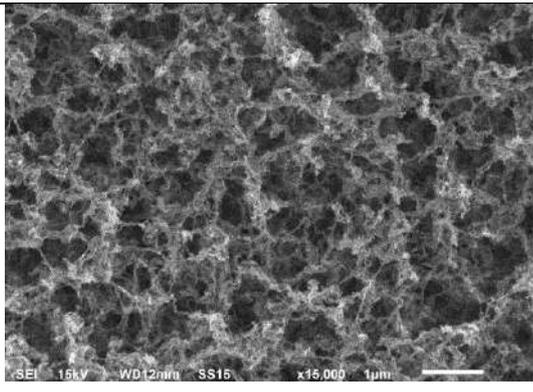
№ образца	Изображение поверхности	
	$C_{щелочи} = 1 \text{ M}$	$C_{щелочи} = 0.1 \text{ M}$
К6 и К14		
К7 и К15		
К8 и К16		

По данным изображениям видно, что частицы хитозановых аэрогелей обладают развитой структурой поверхности. Развитая структура поверхности гемостатических средств на основе хитозана оказывает положительный эффект на время сорбции крови и, как следствие, уменьшает период наступления гемостаза [144]. При сравнении образцов с одинаковыми параметрами концентраций кислоты, хитозана и полимера, но с различной концентрацией щелочи было отмечено, что при концентрации щелочи 1 М хитозан образует глобулярные структуры, а при понижении концентрации щелочи до 0.1 М структура становится

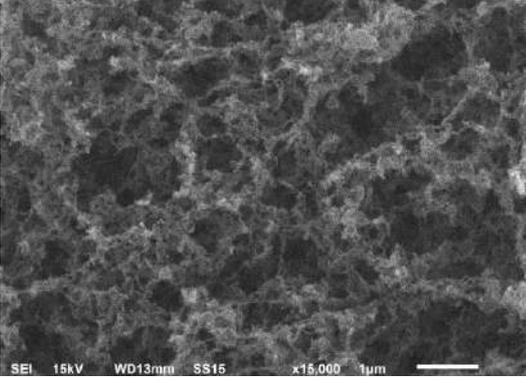
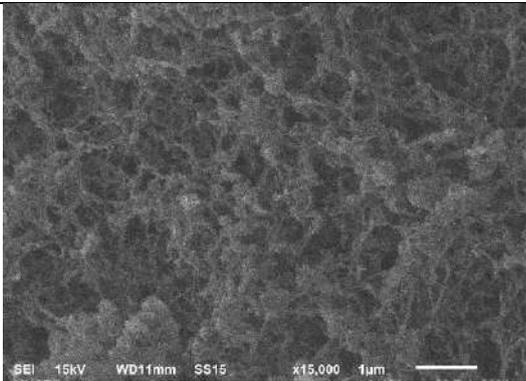
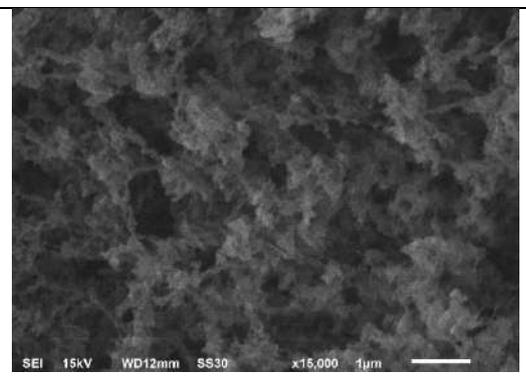
более характерной для фибриллярно-волоконистой структуры, что свидетельствует об образовании дополнительных водородных связей между структурными элементами (фибриллами) в области высоких значений pH.

Дополнительно было проведено исследование образцов K21–K24 методом СЭМ. Снимки поверхности частиц хитозанового аэрогеля представлены далее (Таблица 2.7). В данном случае варьируемым параметром являлась концентрация щелочи в пределах от 0.1 до 1 М, остальные параметры оставались неизменными ( $C_{\text{хитозана}} = 1$  масс.%,  $C_{\text{кислоты}} = 0.1$  М,  $C_{\text{полимера}} = 0$  масс.%).

Таблица 2.7 – СЭМ-изображения поверхности частиц хитозанового аэрогеля при различной концентрации щелочи в процессе гелеобразования

№ образца	$C_{\text{щелочи}}$ , М	Изображение поверхности
K9	0.1	
K22	0.46	

## Продолжение таблицы 2.7

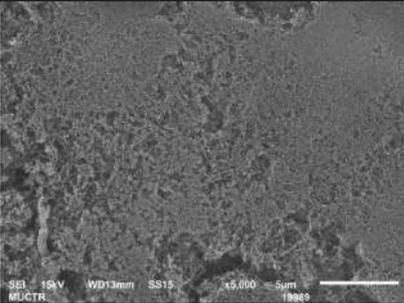
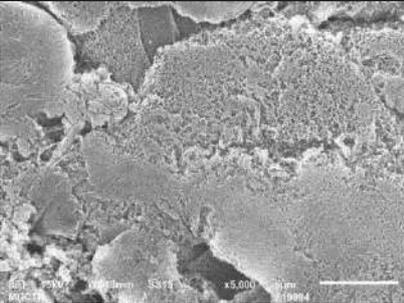
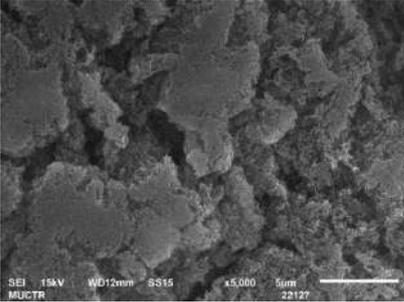
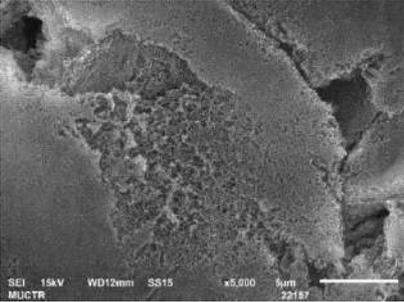
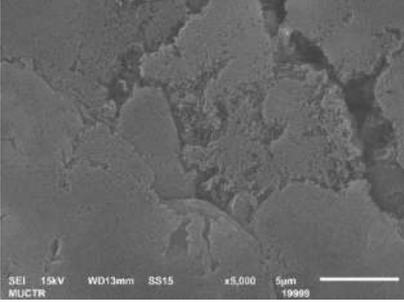
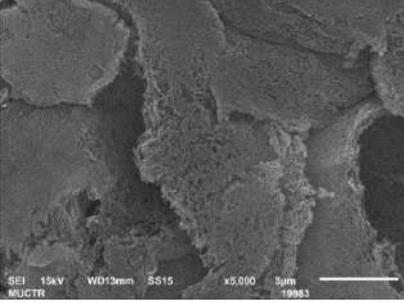
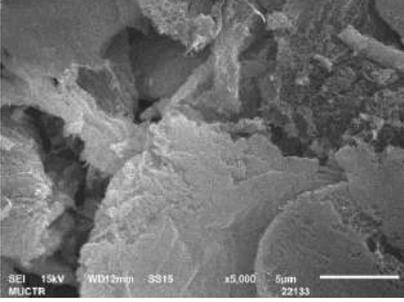
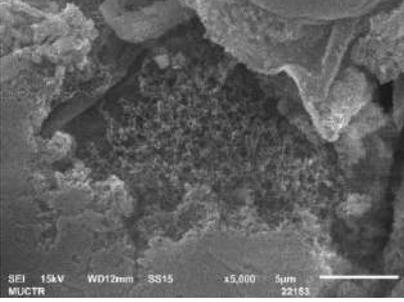
№ образца	$C_{щелочи}, M$	Изображение поверхности
K23	0.64	
K24	0.86	
K1	1	

По полученным изображениям видно, что с увеличением концентрации щелочи структура хитозана от фибриллярно-волоконистой постепенно переходит к образованию преимущественно глобулярных структур. Увеличение концентрации щелочи в процессе гелеобразования хитозана приводит к возникновению дополнительных водородных связей между полимерными цепочками хитозанового геля и формирует глобулы на пересечении отдельных фибрилл. Развитая структура поверхности хитозановых аэрогелей позволит эффективно связывать элементы крови и ускорять наступление гемостаза [34], Однако выбор оптимального типа

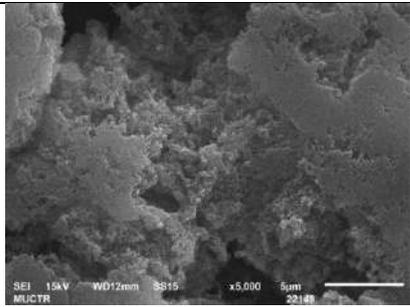
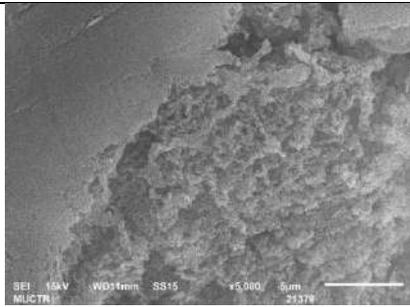
поверхности хитозановых аэрогелей требует проведения дополнительных экспериментов *in vivo*.

Были получены изображения поверхности микрочастиц хитозановых аэрогелей (Таблица 2.8). Далее приведены некоторые из полученных изображений.

Таблица 2.8 – СЭМ-изображения поверхности микрочастиц хитозанового аэрогеля, полученных масляно-эмульсионным методом

№	Изображение поверхности	
	Щелочи = 1 М	Щелочи = 1 М
М2 и М6		
М4 и М8		
М9 и М13		
М10 и М14		

Продолжение таблицы 2.8

№	Изображение поверхности	
	$C_{щелочи} = 1 \text{ М}$	$C_{щелочи} = 1 \text{ М}$
М12 и М16		

Микрочастицы хитозановых аэрогелей обладают низкой механической прочностью, вследствие чего при нанесении на подложку наблюдалась деформация. Полученные изображения СЭМ дают общее представление об общей пористой структуре аэрогелей, но не позволяют сравнить образцы.

На основе полученных методом азотной порометрии данных были построены диаграммы распределения пор по размерам (Рисунок 2.12 и Рисунок 2.13).

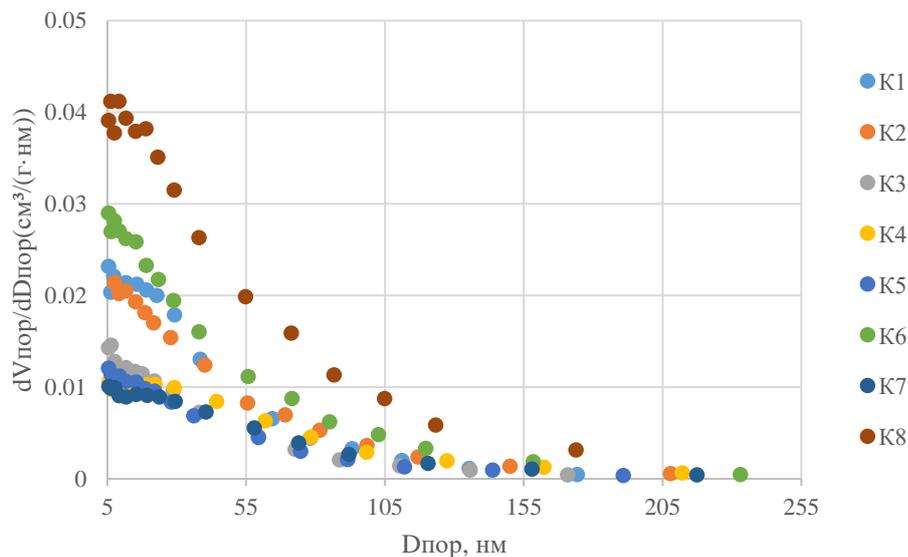


Рисунок 2.12 – Распределение пор по размерам для образцов с концентрацией щелочи 1 М

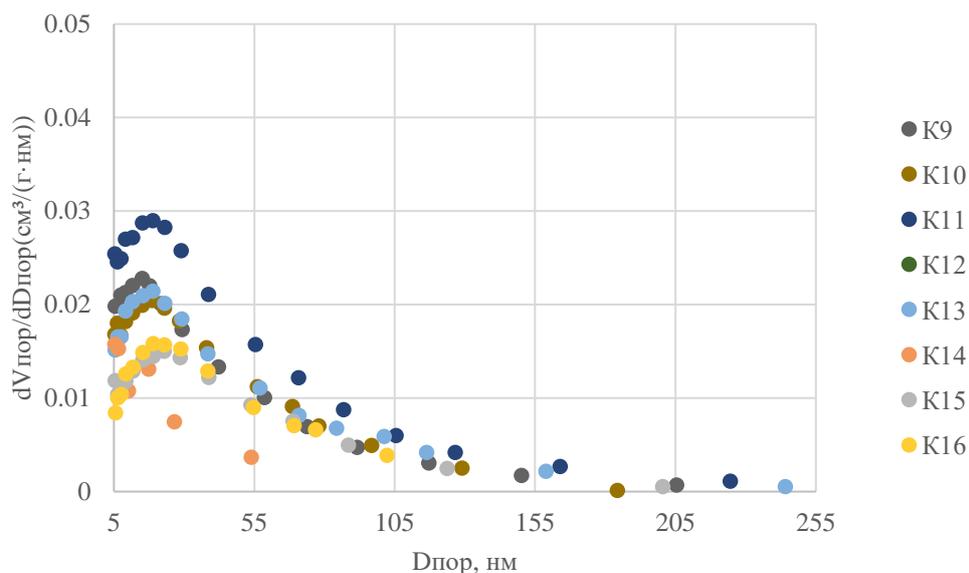


Рисунок 2.13 – Распределение пор по размерам для образцов с концентрацией щелочи 0.1 М

По полученным данным видно, что частицы хитозанового аэрогеля, полученные при концентрации щелочи 0.1 М, имеют выраженный пик в интервале от 10 до 50 нм, что не наблюдается у частиц хитозанового аэрогеля, полученных при концентрации щелочи 1 М. Это свидетельствует о том, что внутренняя структура частиц хитозанового аэрогеля меняется при повышении концентрации щелочи. Данное явление может быть связано с увеличением степени сшивки частиц хитозановых аэрогелей при повышении концентрации сшивающего агента, что приводит к изменению их структуры.

В рамках данной работы была проведена оценка зависимости насыпной плотности частиц хитозановых аэрогелей в зависимости от концентрации щелочи. Величина насыпной плотности падает при увеличении концентрации раствора щелочи (Рисунок 2.14).

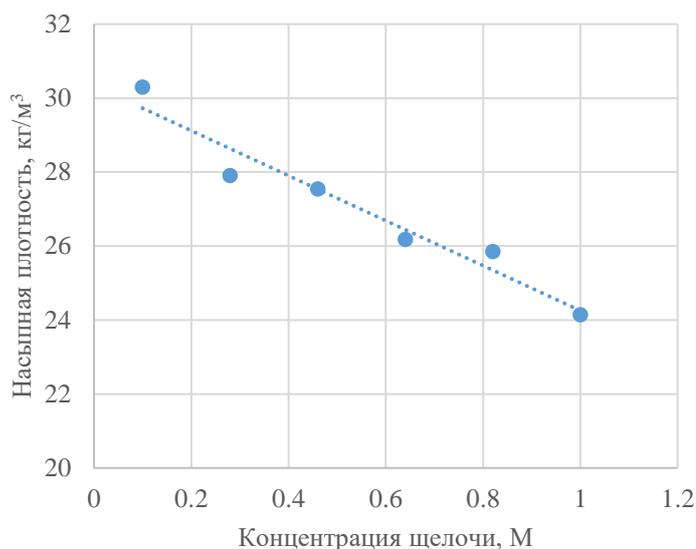


Рисунок 2.14 – График зависимости насыпной плотности от концентрации щелочи в процессе получения частиц хитозанового аэрогеля

Полученная зависимость является следствием изменения внутренней структуры частиц хитозанового аэрогеля в процессе гелеобразования, что подтверждают ранее показанные снимки СЭМ. Исходя из данных, полученных методами СЭМ (Таблица 2.7), азотной порометрии (Рисунок 2.12, Рисунок 2.13) и измерения насыпной плотности (Рисунок 2.14), можно сделать вывод о том, что повышение концентрации щелочного раствора приводит к возникновению дополнительных водородных связей между полимерными цепочками хитозанового геля и формирует глобулы на пересечении отдельных фибрилл, что приводит к уменьшению плотности частиц хитозановых аэрогелей.

Были проанализированы данные сорбционной емкости частиц хитозановых аэрогелей в зависимости от концентрации хитозана. Результаты представлены далее (Рисунок 2.15).

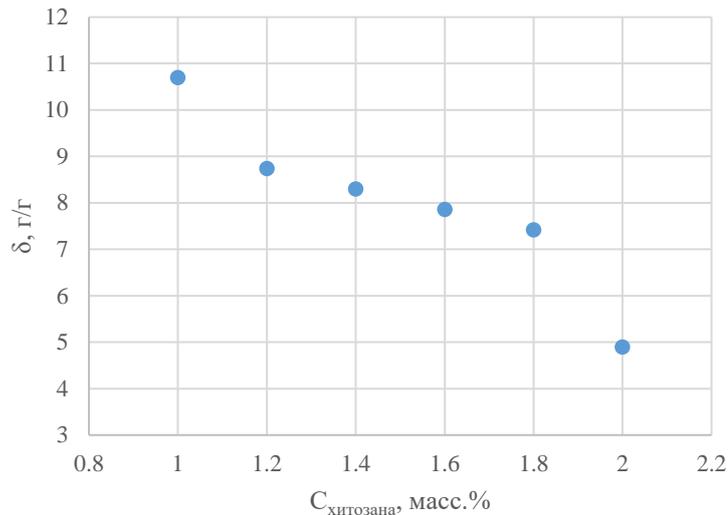


Рисунок 2.15 – График зависимости сорбционной емкости от концентрации хитозана в процессе получения частиц хитозанового аэрогеля

По полученным данным можно сделать вывод о том, что с повышением концентрации хитозана сорбционная емкость частиц хитозановых аэрогелей уменьшается. Данное явление связано с тем, что повышение концентрации хитозана сопровождается утолщением волокон материала, что негативно сказывается на его впитывающей способности. Для того, чтобы учесть влияние остальных варьируемых параметров и их парных взаимодействий, необходимо провести регрессионный анализ полученных результатов.

## 2.7 Регрессионный анализ характеристик частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей от параметров процесса их получения

Для выявления уравнений зависимостей характеристик частиц и микрочастиц хитозанового аэрогеля от варьируемых параметров процесса их получения был использован линейный регрессионный анализ полученных результатов. Выбранные факторы и интервалы их варьирования представлены далее (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Факторы и интервалы их варьирования

Метод получения	Исследуемый фактор	Условное обозначение	Уровни варьирования		
			-1	0	1
Капельный метод	Концентрация уксусной кислоты	$x_1$	0.1 М	-	0.2М
	Концентрация хитозана	$x_2$	1 масс.%	-	2 масс.%
	Концентрация плуроника	$x_3$	0 масс.%	-	0.05 масс.%
	Концентрация щелочи	$x_4$	0.1 М	-	1 М
Метод распыления раствора через форсунку	Концентрация хитозана	$x_1$	1 масс.%	1.5 масс.%	2 масс.%
	Концентрация щелочи	$x_2$	0.1 М	0.5М	0.9 М
Масляно-эмульсионный метод	Концентрация хитозана	$x_1$	1 масс.%	-	2 масс.%
	Концентрация щелочи	$x_2$	0.1 М	-	1 М
	Концентрация ПАВ	$x_3$	0	-	1 масс.%
	Скорость ротора гомогенизатора	$x_4$	3000 об/мин	-	6000 об/мин

Расчеты для всех трех методов получения частиц хитозанового аэрогеля были аналогичными. Для любого фактора  $z_j$ :

$$\Delta z_j = \frac{z_j^{max} - z_j^{min}}{2}, \quad (2.10)$$

где  $\Delta z_j$  – интервал варьирования по оси  $z_j$ ,  $z_j^{max}$  – значение фактора на верхнем уровне,  $z_j^{min}$  – значение фактора на нижнем уровне.

Центр плана рассчитывался по формуле:

$$z_j^0 = \frac{z_j^{max} + z_j^{min}}{2}. \quad (2.11)$$

Для перехода от переменных  $z_1, \dots, z_k$  к новым –  $x_1, \dots, x_k$  производилось линейное преобразование:

$$x_j = z_j - z_j^0 \Delta z_j; j = 1, 2, \dots, k. \quad (2.12)$$

Для переменных верхний уровень равен +1, нижний уровень равен –1, координаты центра плана равны нулю и совпадают с началом координат.

Исходя из уравнений (2.10) – (2.12) для каждой из таблиц планирования эксперимента (Таблица 2.1,

Таблица 2.2 и Таблица 2.3) строится матрица планирования эксперимента в безразмерных величинах, которая обладает следующими свойствами:

$$\sum_{i=1}^N x_{ui} x_{ji} = 0; u \neq j; j = 0, 1, \dots, k; N_i = 1 \quad (2.13)$$

$$\sum_{i=1}^N x_{ji} = 0; j = 0, 1, \dots, k; N_i = 1 \quad (2.14)$$

$$\sum_{i=1}^N x_{ji}^2 = N; j = 0, 1, \dots, k; N_i = 1, \quad (2.15)$$

где  $k$  – число независимых факторов;  $N$  – число опытов в матрице планирования.

Следовательно, любой коэффициент уравнения регрессии  $b_j$  определяется скалярным произведением столбца  $y$  на соответствующий столбец  $x_j$ , деленным на число опытов в матрице планирования  $N$ :

$$b_j = 1/N \sum_{i=1}^N x_{ji} y_i. \quad (2.16)$$

Для определения всех коэффициентов, в том числе эффектов парного, тройного взаимодействия, необходимо расширить матрицу планирования. Эффекты парного взаимодействия определяются аналогично линейным эффектам.

Были поставлены дополнительно параллельные опыты, с помощью которых можно определить  $S_{воспр}^2$ , проверить значимость коэффициентов регрессии и, при наличии степеней свободы, – адекватность уравнения.

Значимость коэффициентов уравнения регрессии проверялась для каждого коэффициента в отдельности по критерию Стьюдента. Исключение из уравнения регрессии незначимого коэффициента не скажется на остальных коэффициентах. При этом выборочные коэффициенты  $b_j$  оказываются так называемыми несмешанными оценками для соответствующих теоретических коэффициентов  $\beta_j$ :

$$b_j \rightarrow \beta_j \quad (2.17)$$

Значения коэффициентов уравнения регрессии характеризуют вклад соответствующего фактора в величину  $y$ . Диагональные элементы ковариационной матрицы равны между собой, поэтому все коэффициенты регрессионного уравнения определяются с одинаковой точностью:

$$S_{b_j} = S_{воспр} / \sqrt{N} \quad (2.18)$$

Адекватность уравнения регрессии проверяется по критерию Фишера (3.17):

$$F = S_{ад}^2 / S_{воспр}^2, \quad (2.19)$$

где  $S_{ад}^2$  – дисперсия адекватности (3.18),  $S_{воспр}^2$  – дисперсия воспроизводимости, которые рассчитываются по формулам для одинакового числа опытов  $m_1 = m_2 = \dots = m_n = m$ :

$$S_{воспр}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{u=1}^m (y_{iu} - \bar{y}_i)^2}{N(m-1)} \quad (2.20)$$

$$S_{ад}^2 = \frac{m \sum_{i=1}^N (\bar{y}_i - \hat{y}_i)^2}{N-l} \quad (2.21)$$

Если критерий Фишера окажется меньше табличного значения  $F_{1-p}(f_1; f_2)$  для уровня значимости  $p$  и числа степеней свободы  $f_1 = f_{ад}$  и  $f_2 = f_{воспр}$ , уравнение адекватно эксперименту. Значение степеней свободы рассчитывались по формулам:

$$f_{ад} = N - l \quad (2.22)$$

$$f_{\text{воспр}} = \sum_{i=1}^N (m_i - 1), \quad (2.23)$$

где  $l$  – число коэффициентов в уравнении регрессии.

Уравнение регрессии с коэффициентами парного и тройного взаимодействия.

Оценим значимость коэффициентов по критерию Стьюдента:

$$t_j = \frac{|b_j|}{S_{b_j}} \quad (2.24)$$

Если рассчитанное значение критерия Стьюдента меньше табличного значения для уровня значимости  $p$  и числа степеней свободы  $f_2$ , то этот коэффициент следует исключить из уравнения.

Особый интерес представляет влияние варьируемых параметров на сорбционную емкость частиц хитозанового аэрогеля. Исследования на данную тематику не упоминаются в литературе, следовательно, данные об аналитических исследованиях такого рода отсутствуют. Исходя из полученных значений сорбционной емкости для образцов К1–К16 по формуле (2.20) рассчитана дисперсия воспроизводимости:  $S_{\text{воспр}}^2 = 3.77$ .

По формуле (2.18) рассчитана точность для определения коэффициентов:  $S_{b_j} = 0.28$ .

По формуле (2.16) найдены коэффициенты уравнения регрессии (Таблица 2.10), по формуле (2.24) с помощью критерия Стьюдента оценивается значимость этих коэффициентов. Табличное значение критерия Стьюдента:  $t_{\text{табличное}} = 2.2$ .

Таблица 2.10 – Оценка значимости коэффициентов уравнения регрессии сорбционной емкости частиц хитозанового аэрогеля

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_0$	7.72	27.55
$b_1$	-0.28	1.00
$b_2$	-1.17	4.17
$b_3$	-0.25	0.89
$b_4$	-0.41	1.46

Продолжение таблицы 2.10

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_1b_2$	1.10	3.94
$b_1b_3$	0.40	1.44
$b_2b_3$	0.81	2.90
$b_1b_4$	0.37	1.31
$b_2b_4$	-0.13	0.46
$b_3b_4$	0.58	2.08

Таким образом, незначимыми являются коэффициенты  $x_1$ ,  $x_3$ ,  $x_4$ , коэффициенты парного взаимодействия:  $x_1x_3$ ;  $x_1x_4$ ;  $x_2x_4$ ;  $x_3x_4$ , так как рассчитанное для них значение  $t_j$  меньше табличного значения критерия Стьюдента. Тогда уравнение регрессии сорбционной емкости частиц хитозанового аэрогеля от варьируемых параметров процесса их получения имеет вид:

$$\hat{y} = 7.72 - 1.17x_2 + 1.10x_1x_2 + 0.81x_2x_3, \quad (2.25)$$

где  $\hat{y}$  – сорбционная емкость, г/г,  $x_1$  – концентрация уксусной кислоты,  $x_2$  – концентрация хитозана,  $x_3$  – концентрация раствора плуроника.

По формуле (2.21) рассчитана дисперсия адекватности:  $S_{ad}^2 = 1.82$ .

По формуле (2.19) рассчитан критерий Фишера:  $F = 0.48$ .

Так как полученный критерий Фишера меньше табличного  $F_{0.95}(11.16) = 2.46$ , то можно сделать вывод, что уравнение регрессии адекватно экспериментальным данным.

Полученная линейная зависимость адекватно описывает экспериментальные данные (Таблица 2.4). Таким образом, на сорбционную емкость частиц хитозанового аэрогеля наибольшее влияние оказывает концентрация раствора хитозана. Чем она ниже, тем выше сорбционная емкость. На сорбционную емкость оказывают совместное влияние концентрации раствора хитозана и уксусной кислоты и концентрации хитозана и дополнительного полимера. В случае совместного влияния концентраций хитозана и уксусной кислоты можно сделать вывод о том, что при высокой концентрации хитозана для достаточного протонирования необходима более высокая концентрация уксусной кислоты.

В результате их взаимодействия полученный материал обладает более высоким зарядом поверхности и, как следствие, способен впитывать больше имитационного раствора крови. В случае совместного влияния концентраций хитозана и плюроники молекула хитозана может взаимодействовать с молекулой плюроники путем электростатического взаимодействия. Хитозан, который является положительно заряженным полимером, может притягивать отрицательно заряженные молекулы плюроники за счет своей полярности. Однако при низкой концентрации хитозана и при наличии плюроники в материале заряд частиц хитозанового аэрогеля уменьшается, вследствие чего сорбционная емкость имитационного раствора крови материалом падает.

Таким образом, в результате регрессионного анализа получено уравнение, которое позволяет рассчитывать сорбционную емкость частиц хитозанового аэрогеля без проведения дополнительных экспериментов, что может использоваться при разработке технологии производства местных гемостатических средств на основе частиц хитозанового аэрогеля.

Была проведена оценка влияния варьируемых параметров процесса получения микрочастиц хитозанового аэрогеля методом распыления раствора хитозана через форсунку с последующим гелеобразованием на характеристики получаемых материалов, а именно на размер полученных микрочастиц. Исходя из полученных значений среднечисленного диаметра для образцов P1–P9 по формуле (2.20) рассчитана дисперсия воспроизводимости:  $S_{воспр}^2 = 10.27$ .

По формуле (2.18) рассчитана точность для определения коэффициентов:  $S_{bj} = 1.07$ .

По формуле (2.16) найдены коэффициенты уравнения регрессии (Таблица 2.11), по формуле (2.24) с помощью критерия Стьюдента оценивается значимость этих коэффициентов. Табличное значение критерия Стьюдента:  $t_{табличное} = 4.30$ .

Таблица 2.11 – Оценка значимости коэффициентов уравнения регрессии среднечисленного диаметра микрочастиц аэрогеля хитозана от варьируемых параметров

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_0$	47.9	44.84
$b_1$	-6.42	6.01
$b_2$	-7.0	6.60
$b_1b_2$	-1.13	1.06

Таким образом, значимыми коэффициентами являются  $x_0$ ,  $x_1$ ,  $x_2$ , и полученное уравнение регрессии имеет вид:

$$\hat{y} = 47.9 - 6.42x_1 - 7.05x_2, \quad (2.26)$$

где  $\hat{y}$  – среднечисленный диаметр, мкм,  $x_1$  – концентрация хитозана;  $x_2$  – концентрация щелочи.

По формуле (2.21) рассчитана дисперсия адекватности:  $S_{ad}^2 = 65.09$ .

По формуле (2.19) рассчитан критерий Фишера:  $F = 6.337$ .

Так как полученный критерий Фишера меньше табличного  $F_{0,95}(2;10) = 19.25$ , то можно сделать вывод, что уравнение регрессии адекватно экспериментальным данным.

Таким образом, согласно уравнению (2.26) на среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля влияют оба варьируемых параметра процесса получения. Данное явление объясняется тем, что при увеличении концентраций хитозана и щелочи структура сформированных микрочастиц геля уплотняется из-за образования дополнительных водородных связей между структурными элементами (фибриллами или глобулами), в результате чего происходит усадка микрочастиц относительно изначального размера частиц при их попадании в раствор сшивающего агента. Однако перекрестного влияния этих параметров выявлено не было.

В результате регрессионного анализа получено уравнение, которое позволяет рассчитывать среднечисленный диаметр микрочастиц без проведения

дополнительных экспериментов и может использоваться при создании в будущем гемостатических порошков на основе хитозановых аэрогелей.

Была проведена оценка влияния варьируемых параметров процесса получения микрочастиц хитозанового аэрогеля методом распыления раствора хитозана через форсунку с последующим гелеобразованием на пористость полученных микрочастиц. Исходя из полученных значений пористости для образцов P1–P9 по формуле (2.20) рассчитана дисперсия воспроизводимости:  $S_{\text{воспр}}^2=0.13$ .

По формуле (2.18) рассчитана точность для определения коэффициентов:  $S_{b_j} = 0.12$ .

По формуле (2.16) найдены коэффициенты уравнения регрессии (Таблица 2.12), по формуле (2.24) с помощью критерия Стьюдента оценивается значимость этих коэффициентов. Табличное значение критерия Стьюдента:  $t_{\text{табличное}} = 4.30$ .

Таблица 2.12 – Оценка значимости коэффициентов уравнения регрессии пористости микрочастиц аэрогеля хитозана от варьируемых параметров

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_0$	95.84	797.47
$b_1$	-0.79	6.56
$b_2$	-0.63	5.27
$b_1b_2$	0	0

Таким образом, значимыми коэффициентами являются  $x_0$ ,  $x_1$ ,  $x_2$ , и полученное уравнение регрессии имеет вид:

$$\hat{y} = 95.84 - 0.79x_1 - 0.63x_2 \quad (2.27)$$

Где  $\hat{y}$  – пористость, %,  $x_1$  – концентрация хитозана;  $x_2$  – концентрация щелочи.

По формуле (2.21) рассчитана дисперсия адекватности:  $S_{ad}^2 = 0.34$ .

По формуле (2.19) рассчитан критерий Фишера:  $F = 2.642$ .

Так как полученный критерий Фишера меньше табличного  $F_{0.95}(2.10) = 19.25$ , то можно сделать вывод, что уравнение регрессии адекватно экспериментальным данным.

Таким образом, согласно уравнению (2.27) на пористость микрочастиц хитозанового аэрогеля влияют оба варьируемых параметра процесса получения. Полученное уравнение имеет схожий характер с уравнением (2.26) и подтверждает зависимость структуры частиц хитозановых аэрогелей от концентрации хитозана и щелочи. Исходя из данных, полученных методом регрессионного анализа, можно сделать вывод о том, что пористость частиц хитозанового аэрогеля уменьшается с повышением концентраций хитозана и щелочи, что связано с уплотнением структуры, которое вызвано образованием дополнительных связей между структурными элементами, образующими каркас материала.

В результате регрессионного анализа получено уравнение, которое позволяет рассчитывать пористость микрочастиц без проведения дополнительных экспериментов и может использоваться для получения в будущем гемостатических порошков на основе хитозановых аэрогелей.

Была проведена оценка влияния варьируемых параметров процесса получения микрочастиц хитозанового аэрогеля масляно-эмульсионным методом на характеристики получаемых материалов, а именно на размер полученных частиц. Исходя из полученных значений среднечисленного диаметра для образцов М1–М16 по формуле (2.20) рассчитана дисперсия воспроизводимости:  $S_{воспр}^2 = 140.8$ .

По формуле (2.18) рассчитана точность для определения коэффициентов:  $S_{b_j} = 0.74$ .

По формуле (2.16) найдены коэффициенты уравнения регрессии (Таблица 2.13), по формуле (2.24) с помощью критерия Стьюдента оценивается значимость этих коэффициентов. Табличное значение критерия Стьюдента:  $t_{табличное} = 2.2$ .

Таблица 2.13 – Оценка значимости коэффициентов уравнения регрессии среднечисленного диаметра микрочастиц аэрогеля хитозана от варьируемых параметров

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_0$	60.7	81.9
$b_1$	4.6	6.3
$b_2$	12.2	16.4

Продолжение таблицы 2.13

$b_i$	Значение $b_i$	$t_j$
$b_3$	3	4
$b_4$	-3.4	4.6
$b_1b_2$	-2.2	3
$b_1b_3$	5	6.7
$b_2b_3$	11	14.8
$b_1b_4$	0.8	1
$b_2b_4$	0.3	0.4
$b_3b_4$	0.3	0.5

Таким образом, значимыми коэффициентами являются  $x_0, x_1, x_2, x_4, x_1x_3, x_1x_4$ , и полученное уравнение регрессии имеет вид:

$$\hat{y} = 60.74 + 4.64x_1 + 12.17x_2 - 3.43x_4 + 4.95x_1x_3 + 10.96x_1x_4, \quad (2.28)$$

где  $\hat{y}$  – среднечисленный диаметр, мкм,  $x_1$  – концентрация хитозана;  $x_2$  – концентрация щелочи;  $x_3$  – концентрация ПАВ;  $x_4$  – скорость гомогенизатора.

По формуле (2.21) рассчитана дисперсия адекватности:  $S_{ad}^2 = 152.56$ .

По формуле (2.19) рассчитан критерий Фишера:  $F = 1.083$ .

Так как полученный критерий Фишера меньше табличного  $F_2(10) = 9.39$ , то можно сделать вывод, что уравнение регрессии адекватно экспериментальным данным.

Таким образом, согласно уравнению (2.28) на среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля влияют все варьируемые параметры процесса получения. При повышении концентрации раствора щелочи микрочастицы геля хитозана обладают более плотной структурой, ввиду чего они меньше подвержены распаду в процессе гомогенизатора. В случае концентрации хитозана, ПАВ и скорости вращения ротора гомогенизатора нельзя выделить какой-либо один процесс, влияющий на диаметр микрочастиц. Так, для растворов с низкой концентрацией хитозана характерна менее плотная структура в процессе гелеобразования, в результате чего микрочастицы распадаются в процессе гомогенизации. Скорость вращения ротора гомогенизатора и добавление ПАВ в

раствор хитозана увеличивают диспергирующую способность и уменьшают размер капель, получаемых эмульсий. Однако при образовании слишком мелких капель может происходить их агрегация. Исходя из полученного уравнения регрессии, наибольшее влияние на среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля оказывает концентрация хитозана.

Таким образом, в результате регрессионного анализа получено уравнение, которое позволяет рассчитывать среднечисленный диаметр микрочастиц без проведения дополнительных экспериментов, что может использоваться при разработке гемостатических средств на основе хитозановых аэрогелей.

В рамках данной работы материалы будут использованы в качестве местных гемостатических средств, поэтому в случае частиц хитозановых аэрогелей наиболее эффективным будет являться образец К1, поскольку он обладает наиболее высокой сорбционной емкостью при достаточно высоком значении удельной площади поверхности. Данные характеристики важны при производстве местных гемостатических средств, особенно при адсорбции в них активных фармацевтических субстанций для обеспечения терапевтического эффекта при применении.

В случае микрочастиц, полученных методом распыления через форсунку, наиболее эффективным материалом по совокупности характеристик будет являться образец Р1, поскольку он обладает самой высокой пористостью и площадью удельной поверхности, что будет положительно сказываться на эффективности местных гемостатических средств на основе микрочастиц хитозановых аэрогелей. Как и в случае частиц, данные характеристики важны при производстве местных гемостатических средств, особенно при адсорбции в них активных фармацевтических субстанций для обеспечения терапевтического эффекта при применении.

Среди микрочастиц хитозановых аэрогелей, полученных масляно-эмульсионным методом, можно выделить образец М13, который обладает наиболее высокой площадью удельной поверхности и достаточно высокой пористостью, что, как и в случае микрочастиц хитозановых аэрогелей, полученных

методом распыления через форсунку, является важным показателем для МГС. Поскольку масляно-эмульсионный метод является самым ресурсо- и времязатратным методом получения хитозановых аэрогелей, получение партий микрочастиц этим методом для исследований *in vivo* не целесообразно.

## **2.8 Исследование эффективности применения частиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств на лабораторных животных**

В рамках данной работы проведены исследования *in vivo* на лабораторных животных (свиньях). Были использованы частицы хитозановых аэрогелей образца К1 (далее «Хитозановый аэрогель»). Частицы аэрогеля на основе хитозана помещались в пластиковые шприцы-аппликаторы для удобства введения в глубину раны.

Исследования проводились на 6 свиньях породы «крупная белая» с массой 38.5–44.5 кг при соблюдении требований нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях). В виварии животные находились на обычном пищевом режиме. В день эксперимента животным проводили анестезиологическую и фармакологическую подготовку согласно протоколу, описанному в работе [145].

Для оценки эффективности образцов хитозана использовали модель повреждения магистрального сосуда, описанную в работе [146]. На первом этапе под контролем аппарата ультразвукового исследования производили разметку на коже проекции хода бедренной артерии, затем на 2 см латеральнее паховой складки выполняли надрез кожи длиной 1.5 см, после чего в рану вводили троакар для торакоцентеза со стилетом и направляли его к бедренной артерии (Рисунок 2.16-А).

Длина раневого канала в среднем составляла около 6 см. На следующем этапе в полученном раневом канале выделяли бедренную артерию на протяжении 1 см, на нее проксимально и дистально накладывали атравматичные зажимы (Рисунок 2.16-Б), после чего с помощью выкусывателя сосудистой стенки выполняли артериотомию (Рисунок 2.17). Малый диаметр «входного» отверстия и девиация глубокого раневого канала позволили получить экспериментальную модель огнестрельного слепого ранения мягких тканей с неполным пересечением магистрального сосуда.



А



Б

Рисунок 2.16 – Этапы моделирования глубокой узкой раны с краевым повреждением бедренной артерии свиньи: А – моделирование раневого канала – нанесение раны мягких тканей троакаром со стилетом; Б – выделение бедренной артерии в ране



Рисунок 2.17 – Нанесение краевого повреждения бедренной артерии сосудистым выкусывателем диаметром 6 мм

Время свободного кровотока после одновременного снятия всех зажимов было 45 с. Затем производили остановку кровотечения при помощи аппликатора с образцами «Хитозановый аэрогель». Для этого аппликатор вводили в рану и путем нажатия поршня аппликатора туго заполняли раневой канал «Хитозановым аэрогелем». После этого проводили местную мануальную компрессию в течение 3 мин., после чего выполняли наложение тугой давящей повязки поверх раны.

Время наблюдения за животными после моделирования кровотечения и использования местных гемостатических средств составляло 3 ч. По истечении этого времени производили маршевую пробу путем 5 сгибаний и разгибаний в тазобедренном суставе (эта проба выполнялась с целью оценки гемостаза при моделировании эвакуации раненого с недостаточной иммобилизацией конечности) и оценивали гемостаз в течение 3 мин. Затем производили снятие давящей повязки и удаляли средство из раны.

Оценку эффективности изучаемых вариантов хитозана осуществляли по следующим показателям:

- первичный гемостаз – остановка кровотечения сразу после применения 1-го пакета средства и наложения давящей повязки;
- вторичный гемостаз – остановка кровотечения сразу после применения 2-го пакета средства и наложения давящей повязки при неэффективности 1-го пакета средства;
- окончательный гемостаз – отсутствие кровотечения в течение 3 ч наблюдения;
- отсутствие / возобновление кровотечения после маршевой пробы;
- общий объем кровопотери в ходе проведения эксперимента; выживаемость.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами описательной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Рассчитывали частоту проявления признаков в различных группах, определяли среднее значение и ошибку среднего.

Результаты оценки эффективности различных местных гемостатических средств на модели артериального кровотечения из магистрального сосуда приведены далее (Таблица 2.14).

Таблица 2.14 – Эффективность местных гемостатических средств на модели артериального кровотечения из магистрального сосуда

№ п/п	Объем кровопотери до МГС, мл	Объем кровопотери после МГС, мл	Общий объем кровопотери, мл	Второй пакет МГС, (+/-)	Объем инфузионной терапии, мл	Маршевая проба (+/-)
1	400	–	400	–	500	Возобновления кровотечения не было
2	450	–	450	–	500	Возобновления кровотечения не было
3	430	–	430	–	500	Возобновления кровотечения не было

При использовании образца «Хитозановый аэрогель» был достигнут первичный гемостаз в обоих экспериментах, применения 2-го пакета средства не потребовалось. В ходе 3-часового наблюдения признаков рецидива кровотечения не было. Посмертное исследование раны показало, что частицы хитозанового аэрогеля плотно фиксируются к стенкам раневого канала, а в месте раны бедренной артерии образуется плотный сверток. Гематомы вокруг раневого канала обнаружены не были, что говорит о быстром формировании свертка и надежном гемостазе. Также дистального и проксимального тромбоза бедренной артерии не определялось.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты подтверждают ранее опубликованные данные о высокой эффективности современных местных гемостатических средств на основе хитозана [147, 148]. В основе механизма гемостатического действия лежит способность хитозана связывать ионы водорода и приобретать избыточный положительный заряд. При контакте с кровью

отрицательно заряженные эритроциты притягиваются, что приводит к образованию сгустка. Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о перспективности применения испытанного местного гемостатического средства на основе хитозанового аэрогеля для остановки массивных наружных кровотечений из глубоких ран малого диаметра.

## **2.9 Исследование эффективности применения микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств на лабораторных животных**

В рамках данной части работы проведены исследования *in vivo* на лабораторных животных (свиньях). Были использованы микрочастицы аэрогеля на основе хитозана образца P1 (далее «Порошок хитозанового аэрогеля»). Порошок хитозанового аэрогеля помещался в стеклянные вials с крышкой на резьбе для удобства при эксплуатации.

Исследования проводились на 2 свиньях породы «крупная белая» с массой 38.5–44.5 кг при соблюдении требований нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях). В виварии животные находились на обычном пищевом режиме. В день эксперимента животным проводили анестезиологическую и фармакологическую подготовку согласно протоколу, описанному в работе [145].

Для оценки эффективности образцов хитозана использовали модель повреждения верхних покровов кожи и печени. В первом случае печень разрезалась на две части поперек (Рисунок 2.18), во втором – осуществлялся разрез кожи и подкожной клетчатки (Рисунок 2.19).



А

Б

Рисунок 2.18 – Этапы моделирования глубокого повреждения печени свиньи:

А – моделирование ранения – нанесение раны мягких тканей скальпелем; Б – применение порошка хитозанового аэрогеля на ране



Рисунок 2.19 – Нанесение разреза кожи и подкожной клетчатки свиньи с последующим применением порошка хитозанового аэрогеля

При использовании образца «Порошок хитозанового аэрогеля» был достигнут первичный гемостаз в обоих экспериментах, применения 2-го пакета средства не потребовалось. В ходе 3-часового наблюдения признаков рецидива кровотечения не было. Посмертное исследование раны показало, что порошок хитозанового аэрогеля плотно фиксируется к стенкам раневого канала, а в месте раны образуется плотный сверток. Гематомы вокруг раневого канала обнаружены не были, что говорит о быстром формировании свертка и надежном гемостазе.

Полученные в ходе проведенного исследования результаты подтверждают ранее опубликованные данные о высокой эффективности современных местных

гемостатических средств на основе хитозана [147, 148]. Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о перспективности применения испытанного местного гемостатического средства на основе порошка хитозанового аэрогеля для остановки кровотечений при повреждении наружных покровов и при хирургических вмешательствах.

## **Выводы по главе 2**

Был проведен обширный комплекс экспериментальных и аналитических исследований процессов получения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей, в частности, было получено более 70 экспериментальных образцов частиц хитозанового аэрогеля, полученных капельным методом, более 25 экспериментальных образцов микрочастиц хитозанового аэрогеля, полученных методом распыления раствора хитозана с последующим гелеобразованием, более 40 экспериментальных образцов микрочастиц хитозановых аэрогелей, полученных масляно-эмульсионным методом.

Результаты аналитических исследований позволили выявить основные зависимости характеристик частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей от параметров процесса их получения. Было выявлено, что при повышении концентрации раствора щелочи от 0.1 до 1 М структура поверхности частиц хитозановых аэрогелей от фибриллярно-волокнутой постепенно переходит к образованию преимущественно глобулярных структур внутри аэрогеля, поскольку увеличение концентрации раствора щелочи в процессе гелеобразования хитозана приводит к возникновению дополнительных водородных связей между полимерными цепочками хитозанового геля и формирует глобулы на пересечении отдельных фибрилл. Развитая поверхность хитозановых аэрогелей, а именно сочетание глобул и фибрилл, позволит эффективно связывать элементы крови и ускорять наступление гемостаза.

Методом регрессионного анализа были найдены уравнения зависимости сорбционной емкости частиц хитозановых аэрогелей от концентрации уксусной кислоты, хитозана и плуроника для образцов, полученных капельным методом. В результате регрессионного анализа получено уравнение, которое позволяет рассчитывать сорбционную емкость частиц хитозанового аэрогеля без проведения дополнительных экспериментов.

Методом регрессионного анализа были найдены уравнения зависимости пористости и диаметра от концентраций хитозана и щелочи для образцов, полученных методом распыления раствора хитозана через форсунку. В результате регрессионного анализа были получены уравнения, позволяющие рассчитать среднечисленный диаметр и пористость микрочастиц хитозанового аэрогеля в зависимости от параметров процесса их получения без проведения дополнительных экспериментов.

Методом регрессионного анализа были найдены уравнения зависимости диаметра от концентраций хитозана, щелочи, ПАВ и скорости оборотов ротора гомогенизатора для образцов, полученных масляно-эмульсионным методом. В результате регрессионного анализа были получены уравнения, позволяющие рассчитать среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля в зависимости от параметров процесса их получения без проведения дополнительных экспериментов.

Поскольку целевыми характеристиками местных гемостатических средств в виде частиц и микрочастиц являются: высокие сорбционная емкость материала, удельная площадь поверхности и пористость материала, в рамках данной части работы для дальнейших исследований из образцов, полученных капельным методом был выбран образец К1 ( $C_{\text{хитозана}} = 1$  масс.%,  $C_{\text{кислоты}} = 0.1\text{M}$ ,  $C_{\text{щелочи}} = 1\text{M}$ ). Образец К1 обладает наиболее высокой сорбционной емкостью при достаточно высоком значении удельной площади поверхности и пористости.

Из образцов, полученных методом распыления через форсунку, был выбран образец Р1 ( $C_{\text{хитозана}} = 1$  масс.%,  $C_{\text{щелочи}} = 0.1\text{M}$ ), поскольку он обладает наиболее высокой площадью удельной поверхности при достаточно высокой пористости,

что будет положительно сказываться на эффективности применения микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств.

В рамках работы проведены исследования *in vivo* на лабораторных животных – свиньях. Были использованы частицы хитозановых аэрогелей образца К1 и микрочастицы хитозановых аэрогелей Р1. Частицы аэрогеля на основе хитозана помещались в пластиковые шприцы-апликаторы для удобства введения в глубину раны. Микрочастицы насыпались в/на раневую область. Полученные в ходе диссертационной работы данные свидетельствуют о перспективности применения местного гемостатического средства на основе частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей для остановки кровотечений при повреждении наружных покровов, при хирургических вмешательствах и массивных артериальных и венозных кровотечениях.

### **Глава 3. Исследование процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в структуру хитозановых аэрогелей**

В данной главе представлены экспериментальные исследования процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций (АФС) в хитозановые аэрогели с помощью двух подходов: адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция, при варьировании основных параметров этих процессов. Сверхкритический флюид в данных методах используется в качестве растворителя или антирастворителя. Изучение влияния параметров процессов адсорбции на величину массовой загрузки активных фармацевтических субстанций позволит обеспечивать требуемые концентрации АФС в композициях «частицы хитозанового аэрогеля – АФС».

Основная задача, решаемая в данной части работы, – исследование процессов адсорбции АФС в частицы хитозановых аэрогелей и математическое описание данных процессов. С использованием двух разных подходов были получены композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» с различными массовыми загрузками. Для всех полученных образцов были проведены всесторонние аналитические исследования и определены физические, поверхностные и структурные свойства. По итогам данной части работы будут выбраны такие параметры процессов адсорбции АФС, которые позволят достичь необходимой терапевтической концентрации при применении местных гемостатических средств на основе частиц хитозановых аэрогелей с адсорбированными АФС. Будут выбраны уравнения, которые позволят рассчитывать массовую загрузку АФС в поры частиц хитозанового аэрогеля в зависимости от типа процесса и его параметров.

### 3.1 Адсорбция активных фармацевтических субстанций в структуру хитозановых аэрогелей

Для получения местных гемостатических средств с комплексным терапевтическим действием на основе композиций «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» на основе литературных данных был выбран местный анестетик и антибиотик.

В качестве местного анестетика был выбран гидрохлорид лидокаина. Внедрение гидрохлорида лидокаина в частицы хитозанового аэрогеля позволит оказывать анестезирующий эффект при применении местного гемостатического средства. Для адсорбции гидрохлорида лидокаина в частицы хитозановых аэрогелей было выбрано 2 метода: адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция (СКА). Способ адсорбции на этапе замены растворителя был выбран на основании высокой растворимости АФС в изопропиловом спирте (943 г/л) [96], который используется для подготовки геля хитозана к сверхкритической сушке. Сверхкритическая адсорбция была выбрана, т.к. гидрохлорид лидокаина обладает достаточной растворимостью в сверхкритическом диоксиде углерода (1.24 г/л) [97].

На основе литературных данных в качестве антибиотика был выбран эритромицин. Внедрение эритромицина в частицы хитозанового аэрогеля позволит оказывать антисептический эффект при применении местного гемостатического средства. Для процесса адсорбции эритромицина в частицы хитозанового аэрогеля наиболее перспективным подходом является сверхкритическая адсорбция, поскольку эритромицин обладает высокой растворимостью в сверхкритическом  $\text{CO}_2$  в зависимости от температуры (35–75 °С) и давления (168–171 бар) от  $0.141 \cdot 10^2$ – $1.02 \cdot 10^{-2}$  г/л [100]. При адсорбции на этапе замены растворителя основная часть эритромицина из пор хитозанового аэрогеля может быть вытеснена при сверхкритической сушке.

Аэрогели, полученные капельным методом, являются наиболее практичными с точки зрения получения и проведения процессов адсорбции АФС. Для

исследования процессов адсорбции АФС в поры хитозановых аэрогелей был выбран образец К1, поскольку по совокупности ключевых характеристик (удельная площадь поверхности, сорбционная емкость, пористость) является наиболее перспективным среди аэрогелей, полученных капельным методом.

Для изучения влияния концентрации АФС в спиртовом растворе при адсорбции на этапе замены растворителя была проведена серия экспериментов. Для получения частиц хитозанового аэрогеля с адсорбированным АФС на последнем шаге к 99.8 масс.% изопропиловому спирту добавляется заданное количество АФС. В ходе экспериментальных исследований варьировались концентрации АФС в растворе изопропанола, добавленного к частицам хитозанового геля (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Параметры адсорбции АФС на этапе замены растворителя

Образец	Концентрация лидокаина в спиртовом растворе, г/мл
МЗР-Л-1	0.011
МЗР-Л-2	0.022
МЗР-Л-3	0.054
МЗР-Л-4	0.081
МЗР-Л-5	0.108
МЗР-Л-6	0.249

\* наименование образца содержит метод, название АФС и порядковый номер образца. МЗР – адсорбция на этапе замены растворителя, Л – гидрохлорид лидокаина.

В растворе гидрохлорида лидокаина частицы выдерживаются 24 часа при постоянном перемешивании лабораторным шейкером Elmi Sky Line Shaker S-3. Продолжительность процесса (24 часа) обусловлена диффузией АФС в поры геля и необходимостью достижения равновесия в растворе, содержащем АФС и частицы геля хитозана, а концентрация гидрохлорида лидокаина достигла равновесной. Затем частицы хитозанового геля упаковываются в конверты из фильтровальной бумаги и подвергаются сверхкритической сушке по методике,

описанной в пункте 2.3. После завершения процесса сверхкритической сушки получают композиции «частицы хитозанового аэрогеля – гидрохлорид лидокаина».

Процесс сверхкритической адсорбции АФС в частицы хитозанового аэрогеля осуществляется на установке, схема которой представлена ниже (Рисунок 3.1).

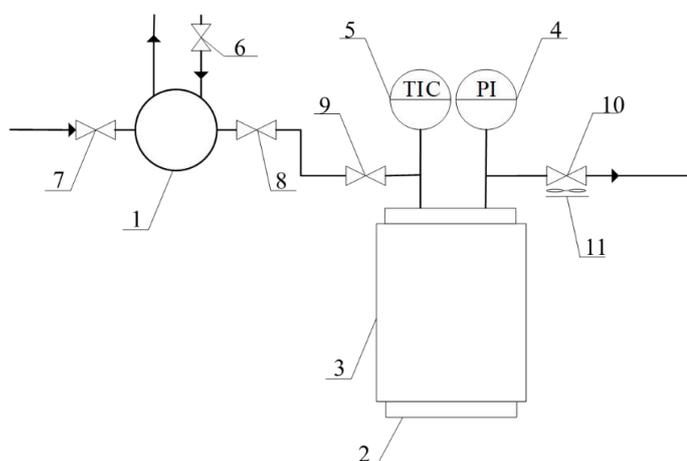


Рисунок 3.1 – Схема установки для сверхкритической адсорбции: 1 – жидкостный мембранный насос; 2 – ячейка высокого давления; 3 – нагревательная рубашка; 4 – манометр; 5 – регулятор температуры с панелью оператора; 6 – запорный вентиль охлаждения насоса; 7, 8 – запорные вентили насоса; 9 – вентиль на входе в ячейку высокого давления; 10 – вентиль на выходе из ячейки высокого давления; 11 – нагревательный элемент

Частицы аэрогеля заданной массы (0.2 г) и АФС (0.2 г) помещаются в разные конверты из фильтровальной бумаги. Конверт с АФС помещают на дно ячейки высокого давления, затем над ним помещают конверт с частицами хитозанового аэрогеля. Данное расположение реагентов в ячейке предотвращает протекание процессов, не являющихся СКА (Рисунок 3.2).

Процесс сверхкритической адсорбции проводится следующим образом. Перекрывается вентиль 10. Предварительно охлажденный до 5°C диоксид углерода подается в систему в ячейку высокого давления 2 (65 мл) с помещенными в нее конвертами частиц аэрогеля и АФС. Давление в установку нагнеталось с помощью жидкостного насоса 1. Увеличение и поддержание заданной температуры процесса осуществлялось с помощью нагревательной рубашки. Контроль давления и

температуры в установке проводится с использованием манометра 4 и регулятора температуры с панелью оператора 5 (Рисунок 3.1).

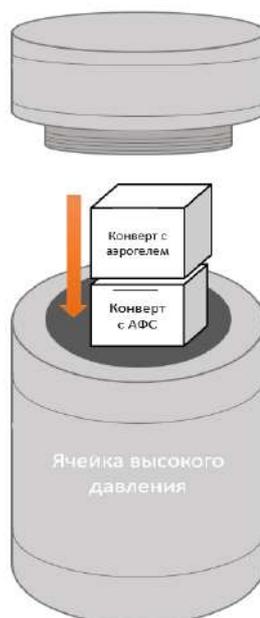


Рисунок 3.2 – Схема загрузки конвертов с аэрогелем и АФС в ячейку высокого давления

После достижения заданных параметров к необходимым значениям (200 бар, 25–95°C), перекрывается вентиль 9 для герметизации. Процесс сверхкритической адсорбции проводится в течение 24 часов. По завершении процесса сверхкритической адсорбции проводится сброс давления со скоростью 5 бар/мин. Процесс сверхкритической адсорбции проводился при различных температурах (Таблица 3.2).

Выбор температуры процесса сверхкритической адсорбции в диапазоне от 25 до 95°C обусловлен анализом литературных данных растворимости эритромицина и гидрохлорида лидокаина в сверхкритическом CO<sub>2</sub>. Согласно работе [100] растворимость эритромицина в сверхкритическом CO<sub>2</sub> повышается при повышении температуры и достигает максимума при 75°C. Однако значения выше 75°C в данной работе не рассматривались, из чего можно предположить, что с дальнейшим повышением температуры процесса его растворимость будет увеличиваться. Однако при температуре выше 95°C может произойти распад молекулы эритромицина с учетом высокого давления в системе.

Аналогичным образом, согласно работе [97], растворимость лидокаина в сверхкритическом  $\text{CO}_2$  повышается при повышении температуры. Однако при температуре выше  $95^\circ\text{C}$  может произойти плавление лидокаина.

Таблица 3.2 – Параметры проведения процесса сверхкритической адсорбции АФС в поры хитозанового аэрогеля

Образец	Р, бар	Т, °С
СКА-Л-1	200	25
СКА-Л-2		60
СКА-Л-3		75
СКА-Л-4		95
СКА-Э-1		25
СКА-Э-2		40
СКА-Э-3		60
СКА-Э-4		70
СКА-Э-5		80
СКА-Э-6		85
СКА-Э-7		95

\* наименование образца содержит метод, название АФС и порядковый номер образца. СКА – сверхкритическая адсорбция, Л – гидрохлорид лидокаина, Э – эритромицин.

Данные параметры были выбраны для изучения влияния температуры на процесс адсорбции АФС в структуру аэрогеля. Температура влияет на диффузию и адсорбцию молекул, что в свою очередь может оказывать влияние на образование и разрушение адсорбционных слоев. Изучение влияния температуры позволяет эффективно управлять процессом, влиять на массовую загрузку АФС в поры частиц хитозановых аэрогелей в процессе сверхкритической адсорбции для достижения терапевтической концентрации АФС в местных гемостатических средствах на основе частиц хитозановых аэрогелей.

Результаты аналитических исследований полученных образцов приведены в части 3.2 диссертационной работы

### 3.2 Результаты аналитических исследований композиций «хитозановый аэрогель – активная фармацевтическая субстанция»

Массовая загрузка гидрохлорида лидокаина в поры частиц хитозановых аэрогелей была определена с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В процессе пробоподготовки предварительно взвешенные композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» помещали в заданный объем дистиллированной воды. Высвобождение АФС из пор частиц хитозановых аэрогелей в воде проводилось при постоянном перемешивании с использованием лабораторного шейкера (Elmi Sky Line Shaker S-3) в течение 24 часов. Предварительно экспериментальным путем было доказано, что данные АФС полностью высвобождаются из матрицы в течение данного интервала времени. Из полученного раствора отбиралась проба 1 мл для дальнейшего анализа.

Для количественного определения гидрохлорида лидокаина была использована методика, описанная в работе [149]. Была получена подвижная фаза составом метанол/вода/триэтиламин (объемное соотношение компонентов составляло 58/42/0.4 соответственно). рН подвижной фазы довели до 3 с помощью ортофосфорной кислоты. Анализ методом ВЭЖХ проводился на установке Agilent 1220 Infinity LC с колонкой C18 при следующих параметрах: скорость потока – 1.0 мл/мин; объем закола – 20 мкл; УФ детектор – 240 нм; температура – 25°C.

Для построения калибровочной кривой были подготовлены растворы гидрохлорида лидокаина заданной концентрации, далее были получены хроматограммы данных растворов, определены площади пика, которые соответствовали времени выхода гидрохлорида лидокаина. Калибровочная кривая представлена в приложении (Приложение 5) на рисунке (Рисунок 5-2). Площадь пика растворов гидрохлорида лидокаина была определена с помощью программного обеспечения OpenLAB. Пример полученной хроматограммы представлен на рисунке (Рисунок 3.3).

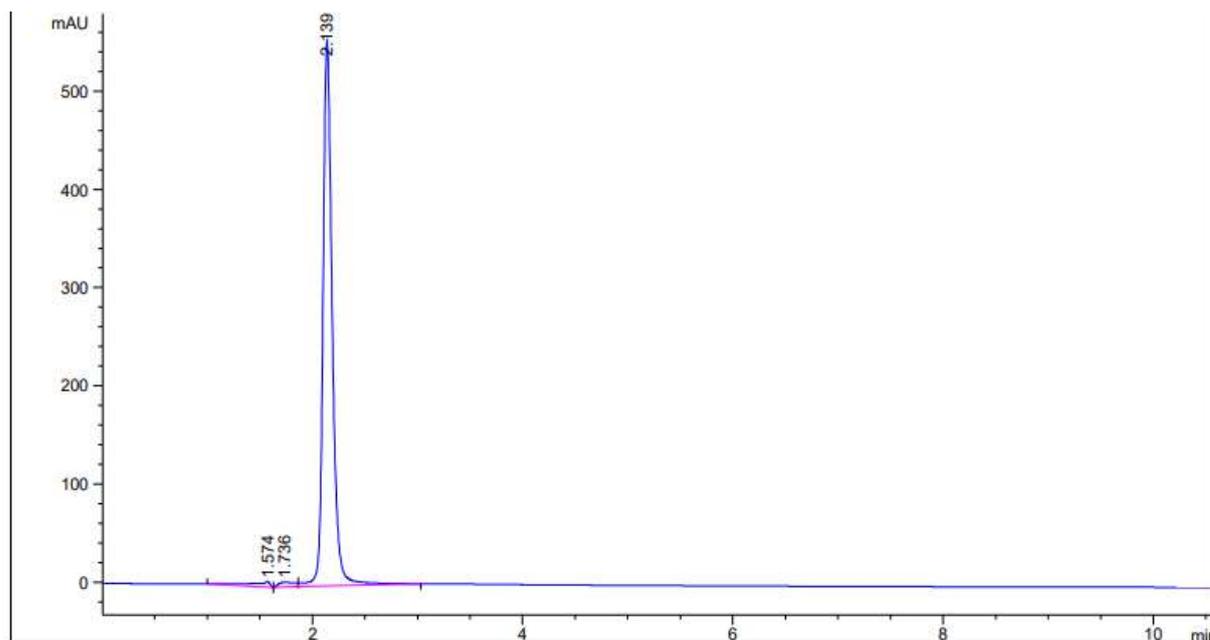


Рисунок 3.3 – Хроматограмма калибровочного раствора с концентрацией гидрохлорида лидокаина 0.0005 мг/мкл

Концентрация гидрохлорида лидокаина в исследуемом растворе была определена с помощью калибровочной кривой. Путем пересчета вычисляли массовую загрузку по формуле (3.1).

$$w = \frac{m_{\text{АФС}}}{m_{\text{композиции}}} * 100\%, \quad (3.1)$$

где  $m_{\text{АФС}}$  – масса АФС, г,  $m_{\text{композиции}}$  – масса композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС», г.

Для определения массовой загрузки эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей использовался метод УФ-спектрофотометрии. Предварительно проводилась пробоподготовка, аналогичная методу ВЭЖХ. Для количественного определения эритромицина по методике, описанной в работе [150], из исследуемого раствора отбирается проба объемом 1 мл. Затем к отобранной пробе добавляется 1 мл концентрированной серной кислоты. Для полноты проведения химической реакции, согласно методике, полученная смесь выдерживается в сушильном шкафу при температуре 50°C в течение 30 минут. В ходе данной реакции смесь приобретает желтоватый оттенок. Следующим этапом является добавление 8 мл смеси «ацетонитрил : вода» в соотношении 1:1.

Полученный раствор был проанализирован на спектрофотометре UNICO 2804. Максимальная длина волны для определения эритромицина – 480 нм.

По данной методике были получены спектры поглощения эритромицина в УФ-области (Рисунок 3.3).

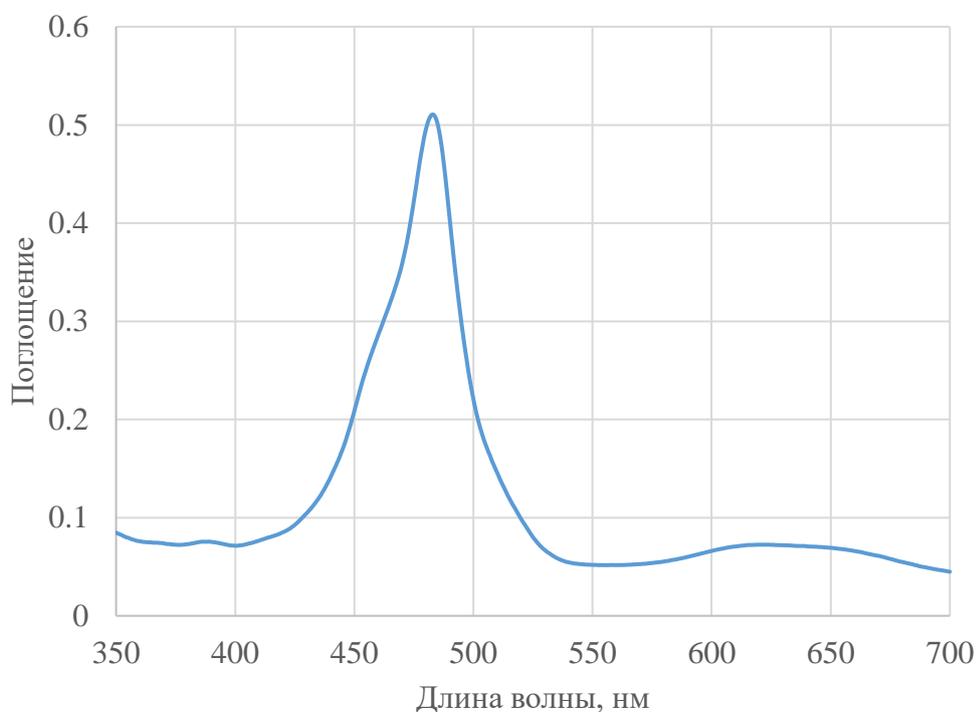


Рисунок 3.4 – Спектр поглощения эритромицина в УФ-области

По полученным спектрам поглощения была построена калибровочная кривая (Приложение 5, Рисунок 5-3). Используя данные величины поглощения УФ-света при 480 нм исследуемых растворов, при помощи калибровочной кривой была определена концентрация эритромицина в исследуемых растворах.

Массовую загрузку эритромицина в поры частиц хитозанового аэрогеля вычисляли по формуле (3.1). Полученные результаты представлены далее (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Массовые загрузки АФС в частицы хитозанового аэрогеля

Метод адсорбции	Наименование АФС	Образец	w, %
СКА	Гидрохлорид лидокаина	СКА-Л-1	0.26
		СКА-Л-2	0.73
		СКА-Л-3	2.60
		СКА-Л-4	3.51

Продолжение таблицы 3.3.

Метод адсорбции	Наименование АФС	Образец	w, %
МЗР		МЗР-Л-1	4.56
		МЗР-Л-2	7.35
		МЗР-Л-3	16.63
		МЗР-Л-4	19.17
		МЗР-Л-5	52.97
		МЗР-Л-6	59.33
СКА	Эритромицин	СКА-Э-1	8.09
		СКА-Э-2	13.35
		СКА-Э-3	18.08
		СКА-Э-4	27.76
		СКА-Э-5	32.70
		СКА-Э-6	21.60
		СКА-Э-7	14.42

\* наименование образца содержит метод, название АФС и порядковый номер образца. СКА – сверхкритическая адсорбция, МЗР – адсорбция на этапе замены растворителя, Л – гидрохлорид лидокаина, Э – эритромицин.

При увеличении температуры для образцов, полученных с использованием сверхкритической адсорбции, массовая загрузка гидрохлорида лидокаина в поры аэрогеля растет. Данное влияние можно объяснить увеличением растворимости гидрохлорида лидокаина в сверхкритическом диоксиде углерода при увеличении температуры.

Растворимость эритромицина в сверхкритическом флюиде выше, чем у гидрохлорида лидокаина, и процент загрузки выше. Однако повышение температуры процесса выше 80 °С приводит к уменьшению массовой загрузки эритромицина, что предположительно связано с частичным разложением или десорбцией эритромицина при высоких температурах. Таким образом, сверхкритическая адсорбция эритромицина позволяет достичь массовой загрузки 32.70%, а сверхкритическая адсорбция гидрохлорида лидокаина позволяет достичь лишь 3.51 % массовой загрузки.

Низкая растворимость гидрохлорида лидокаина в сверхкритическом флюиде является положительным свойством при проведении процесса адсорбции на этапе замены растворителя. Адсорбция гидрохлорида лидокаина на этапе замены растворителя позволяет получать частицы со значительно бóльшей массовой загрузкой, чем в процессе сверхкритической адсорбции. В процессе сушки концентрация изопропанола в аппарате уменьшается, что приводит к осаждению АФС в порах аэрогеля. При повышении концентрации гидрохлорида лидокаина в исходном растворе его массовая загрузка в поры аэрогеля увеличивается. Полученный диапазон массовых загрузок частиц от 4.56 до 59.33% дает возможность получения гемостатического средства с возможностью варьирования количества гидрохлорида лидокаина в конечном изделии.

На основе литературных данных [102], терапевтическая массовая загрузка гидрохлорида лидокаина при упаковке местных гемостатических средств на основе хитозана в стандартные шприцы-аппликаторы объемом 15 мл должна составлять 18–20 масс.% (в зависимости от плотности упаковки частиц). Поэтому параметры процесса получения образца МЗР-Л-4 (концентрация АФС в спиртовом растворе 0.081 г/мл) являются наиболее перспективными для разработки МГС на основе частиц хитозановых аэрогелей с анестезирующим эффектом. В случае эритромицина [103] терапевтическая массовая загрузка должна составлять 26–28 масс.%. Таким образом, при проведении сверхкритической адсорбции температура процесса должна составлять 70°C для обеспечения необходимой терапевтической концентрации, что соответствует образцу СКА-Э-4.

При анализе структуры поверхности частиц хитозанового аэрогеля с адсорбированным АФС методом СЭМ с использованием сканирующего электронного микроскопа JEOL 1610LV были получены изображения поверхности следующих образцов: К1 (Рисунок 3.5-А); МЗР-Л-1 (Рисунок 3.5-Б); МЗР-Л-6 (Рисунок 3.5-В).

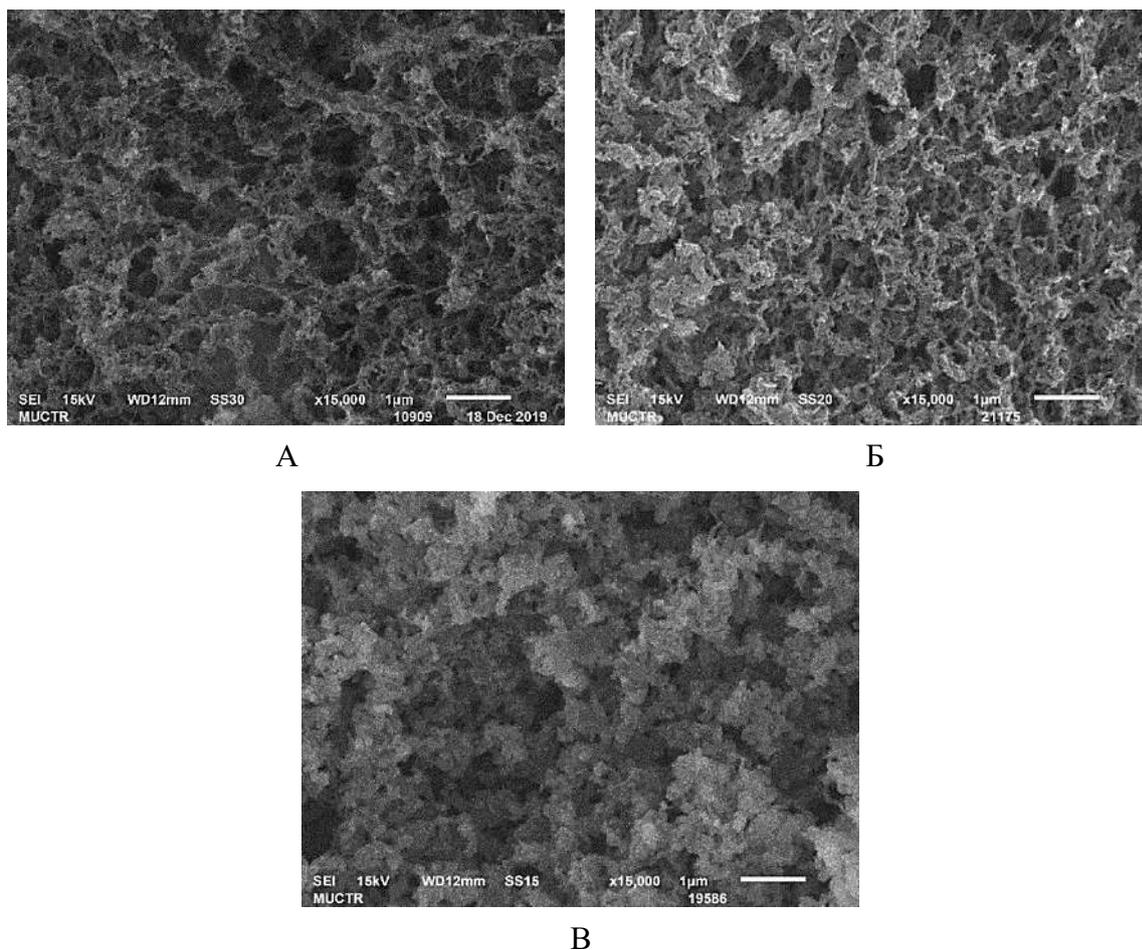


Рисунок 3.5 – СЭМ-изображения структуры поверхности хитозановых аэрогелей:

А – образец К1; Б – образец МЗР-Л-1; В – образец МЗР-Л-6

Анализируя представленные изображения, можно отметить развитую поверхность частиц во всех исследуемых случаях. Заметно существенное изменение характера поверхности для композиций с высокой массовой загрузкой, полученных методом адсорбции лидокаина на этапе замены растворителя. Поверхность аэрогеля и частиц образца МЗР-Л-1 ( $w = 4.56\%$ ) может быть описана как комбинация глобул и волокон с преобладанием последних, что существенно отличается от поверхности образца МЗР-Л-6 ( $w = 59.33\%$ ). Причиной данного изменения является адсорбция АФС в большом количестве, в результате чего существенная часть волокон покрывается адсорбированным гидрохлоридом лидокаина. Именно по этой причине на изображении поверхности МЗР-Л-6 отсутствуют фибриллы.

Одним из ключевых параметров оценки гемостатических средств является сорбционная емкость по крови [151].

В данной части работы была исследована сорбционная емкость частиц аэрогеля хитозана с АФС с использованием раствора имитирующего жидкости организма (EBSS), методика получения которого была подробно описана в пункте 2.6.1 диссертационной работы. Результаты исследования сорбционной емкости сведены в таблицу (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Сорбционная емкость композиций «хитозановый аэрогель–АФС»

Образец	$\delta$ , г/г
К1	10.70
СКА-Л-1	11.30
СКА-Л-2	10.99
СКА-Л-3	10.19
СКА-Л-4	8.13
МЗР-Л-1	9.13
МЗР-Л-2	8.70
МЗР-Л-3	10.83
МЗР-Л-4	11.17
МЗР-Л-5	5.24
МЗР-Л-6	4.87
СКА-Э-1	11.02
СКА-Э-2	10.60
СКА-Э-3	10.29
СКА-Э-4	9.50
СКА-Э-5	7.54
СКА-Э-6	8.43
СКА-Э-7	9.54

Полученные значения сорбционной емкости частиц аэрогеля с адсорбированными гидрохлоридом лидокаина и эритромицином позволяют говорить о перспективности использования частиц в качестве гемостатического средства. Однако при массовой загрузке более 50% (образцы МЗР-Л-5 и МЗР-Л-6)

сорбционная емкость материалов значительно падает, что может быть связано с уменьшением количества мезопор.

Для получения данных о распределении пор по размерам исходных частиц хитозанового аэрогеля К1 и образца с высокой массовой загрузкой гидрохлорида лидокаина МЗР-Л-6 (адсорбция гидрохлорида лидокаина на этапе замены растворителя,  $w = 59.33\%$ ) были проведены исследования на анализаторе удельной площади поверхности Quantachrome Nova 2200e (Рисунок 3.6).

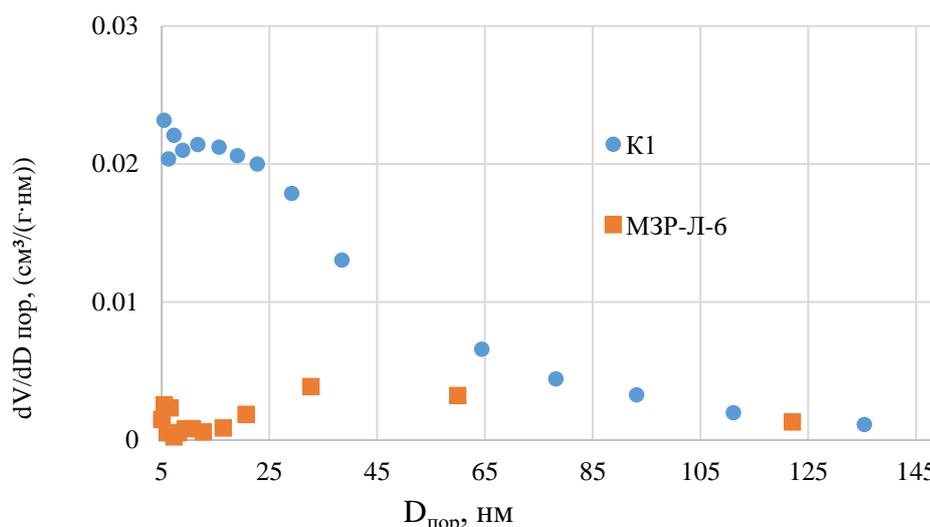


Рисунок 3.6 – Распределение пор по размеру для частиц хитозанового аэрогеля К1 и МЗР-Л-6

Значение удельной площади поверхности частиц аэрогеля без АФС составило  $275 \text{ м}^2/\text{г}$ , в то время как для МЗР-Л-6 значение составило  $33 \text{ м}^2/\text{г}$ . Анализируя полученные данные о распределении пор по размерам для МЗР-Л-6, можно отметить уменьшение объема пор в диапазоне от 5 до 60 нм по сравнению с данными для частиц аэрогеля без АФС. Полученные значения объясняются размером молекулы гидрохлорида лидокаина, который составляет 6 нм [152]. Поэтому объем пор данного и ближайших размеров (от 5 до 25 нм) значительно уменьшился при высоких значениях массовой загрузки гидрохлорида лидокаина в поры частиц хитозановых аэрогелей.

### 3.2.1 Оценка состояния адсорбированных в поры аэрогеля активных фармацевтических субстанций методом рентгенофазового анализа

Для определения наличия кристаллической формы гидрохлорида лидокаина и эритромицина в полученных композициях был проведен рентгенофазовый анализ композиций «частицы хитозанового аэрогеля – гидрохлорид лидокаина», «частицы хитозанового аэрогеля – эритромицин» и анализ стандартов АФС.

Анализ был осуществлен на установке Inel Equinox 2000. В ходе данной части работы были получены рентгенограммы для частиц хитозанового аэрогеля К1, композиций СКА-Л-3, МЗР-Л-6 и для кристаллических активных фармацевтических субстанций (Рисунок 3.7, Рисунок 3.8). Исследования методом рентгенофазового анализа были выполнены на оборудовании кафедры химии и технологии кристаллов РХТУ имени Д.И. Менделеева.

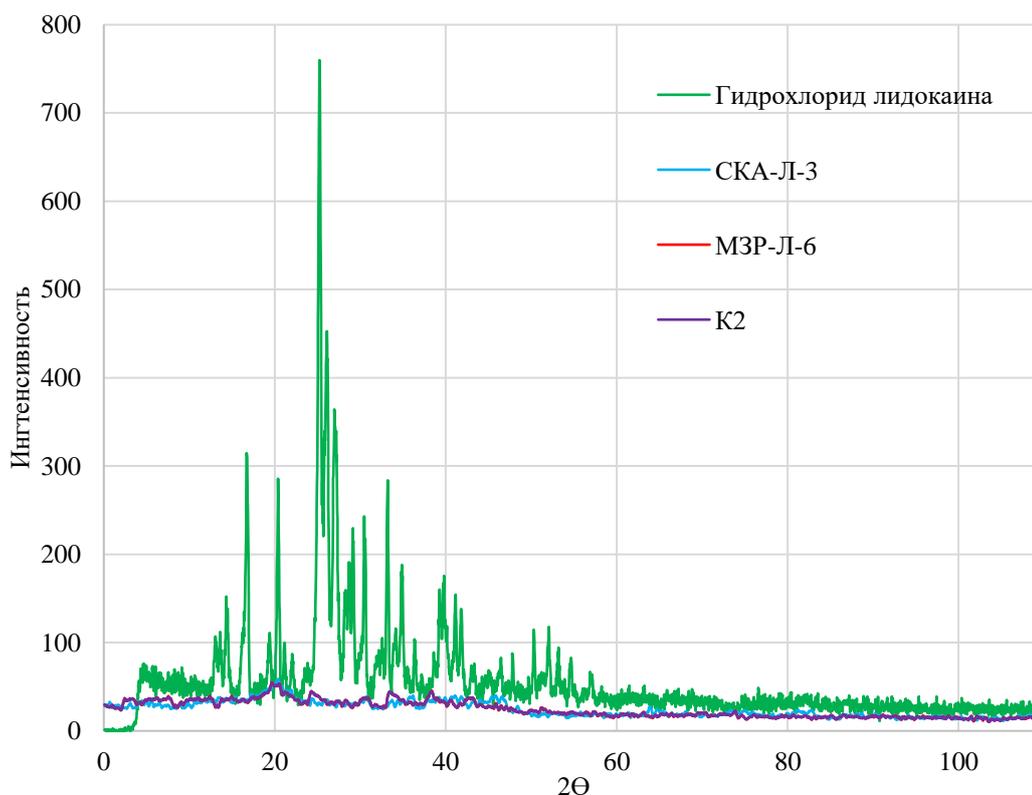


Рисунок 3.7 – Дифрактограммы гидрохлорида лидокаина, хитозанового аэрогеля и их композиций

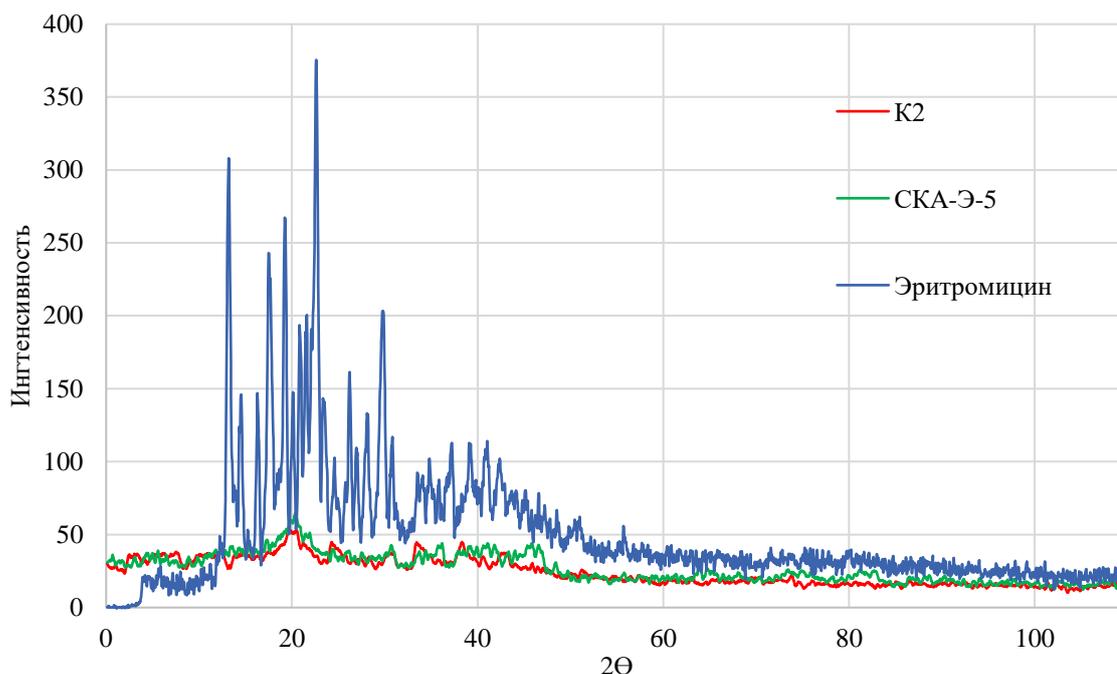


Рисунок 3.8 – Дифрактограммы эритромицина, хитозанового аэрогеля и их композиции

По полученным данным рентгенофазового анализа можно сделать вывод об отсутствии пиков кристаллической формы гидрохлорида лидокаина и эритромицина в частицах, полученных как адсорбцией на этапе замены растворителя, так и путем сверхкритической адсорбции. По результатам данного исследования можно сделать вывод о том, что гидрохлорид лидокаина и эритромицин находится в порах аэрогеля преимущественно в аморфной форме.

Поскольку аморфная форма АФС является предпочтительной из-за высокой скорости растворения по сравнению с кристаллической и улучшенной биодоступностью, можно выдвинуть предположение о перспективности применения полученных частиц хитозанового аэрогеля, содержащих гидрохлорид лидокаина или эритромицин, в качестве гемостатического средства с анестезирующим/антибактериальным эффектом при оказании первой помощи в случае кровотечений различной степени тяжести.

### 3.2.2 Исследование кинетики сверхкритической адсорбции активных фармацевтических субстанций в частицы хитозанового аэрогеля

Экспериментальные исследования кинетики процесса сверхкритической адсорбции эритромицина в частицы хитозанового аэрогеля проводились в аппарате высокого давления (Рисунок 3.1). Сверхкритическая адсорбция эритромицина осуществлялась в частицы хитозановых аэрогелей К1. Для исследования кинетики процесса были выбраны следующие параметры:  $P = 200$  бар;  $T = 70^{\circ}\text{C}$ ; масса навески частиц хитозанового аэрогеля 0.2 г; масса навески эритромицина 0.2 г.

Для исследования кинетики сверхкритической адсорбции частицы хитозанового аэрогеля процесс вели при одинаковых параметрах при перемешивании и без него. Сверхкритическая адсорбция без перемешивания проводилась на установке, описанной в пункте 3.1 (Рисунок 3.1), а при перемешивании проводилась на модернизированной установке (Рисунок 3.9).

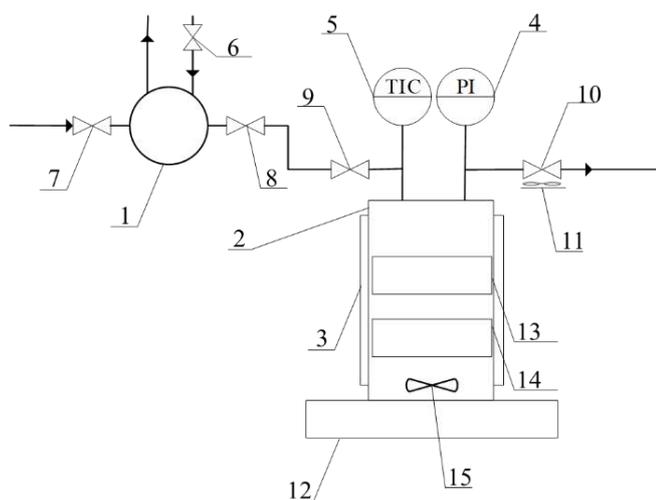


Рисунок 3.9 – Схема установки для сверхкритической адсорбции с перемешиванием:

1 – жидкостной мембранный насос; 2 – ячейка высокого давления; 3 – нагревательная рубашка;

4 – манометр; 5 – регулятор температуры с панелью оператора; 6 – запорный вентиль охлаждения насоса; 7, 8 – запорные вентили насоса; 9 – вентиль на входе в ячейку высокого давления; 10 – вентиль на выходе из ячейки высокого давления;

11 – нагревательный элемент; 12 – магнитная мешалка; 13 – конверт с частицами хитозанового аэрогеля; 14 – конверт с АФС; 15 – якорь магнитной мешалки

Процесс сверхкритической адсорбции вели аналогично пункту 3.1. По достижении указанного времени (1, 2, 4, 8, 12, 16, 24 и 48 часов) ячейку высокого давления разгерметизировали, изымали конверт с композицией «частицы хитозанового аэрогеля – эритромицин» и определяли количество адсорбированной АФС. Количественное определение адсорбированного эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей проводилось аналогично методу, описанному в пункте 3.2.

В результате было проведено 16 экспериментов, для каждого из которых была определена массовая загрузка эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей в зависимости от времени ведения процесса (Рисунок 3.10).

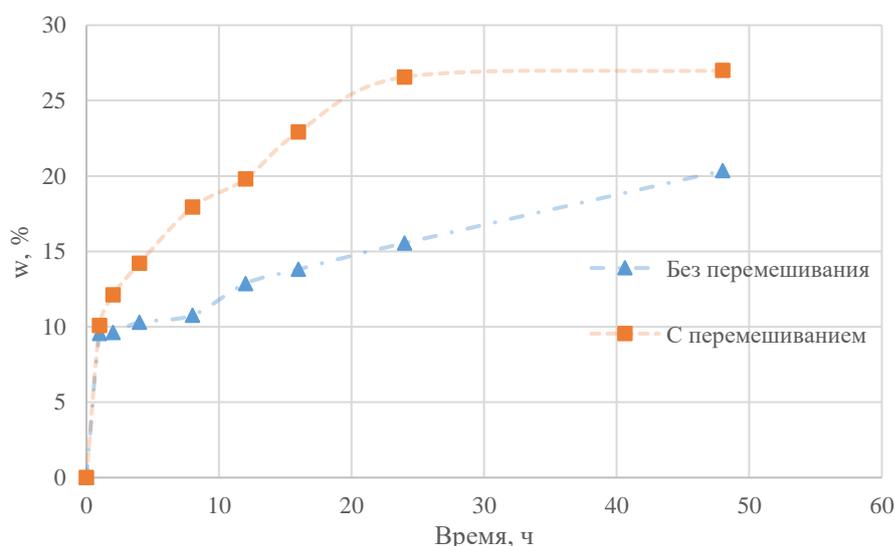


Рисунок 3.10 – Кинетическая кривая процесса сверхкритической адсорбции эритромицина в поры частиц хитозанового аэрогеля

При сравнении полученных кинетических кривых процесса сверхкритической адсорбции можно сделать вывод о том, что при перемешивании массовая загрузка АФС в поры хитозанового аэрогеля увеличивается. Полученные массовые загрузки АФС в поры аэрогеля при перемешивании на 30–40% выше, чем без перемешивания. Данное явление связано с тем, что перемешивание позволяет равномерно распределить растворенный в сверхкритическом флюиде АФС по поверхности адсорбента (частиц хитозанового аэрогеля), увеличивая площадь контакта адсорбента и адсорбата. В результате перемешивания движущая сила процесса, а именно –

разница концентраций в объеме аппарата и на поверхности адсорбата, увеличивается, что приводит к повышению интенсивности процесса.

### **3.2.3 Исследование кинетики высвобождения адсорбированных активных фармацевтических субстанций из матрицы аэрогеля *in vitro***

В рамках аналитических исследований полученных композиций «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» были проведены исследования кинетики высвобождения АФС (гидрохлорида лидокаина и эритромицина) из пор хитозанового аэрогеля *in vitro*.

Эксперименты проводились с использованием тестера растворения SOTAX AT 7 smart. Для проведения эксперимента в сосуд для растворения добавляется заданное количество жидкости (в данной работе был выбран EBSS, описанный в пункте 2.6.1) и нагревается до  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  для имитации температурных условий среды (в данной работе – крови), в которой осуществляется высвобождение АФС. Температура поддерживается на протяжении всего эксперимента. Далее помещается заданное количество исследуемой композиции для осуществления высвобождения АФС. Проводится постоянное перемешивание среды с заданной скоростью с использованием лопастной мешалки. Отбор проб среды осуществляется по достижении заданного времени от начала эксперимента. После отбора пробы в емкость вносился объем жидкости, равный по объему пробе.

Для снятия кривой высвобождения частицы образцов СКА-Л-4, МЗР-Л-1, СКА-Э-4 помещались в сосуд. В данной работе для исследуемых образцов СКА-Л-4, МЗР-Л-1, СКА-Э-4 были выбраны следующие временные промежутки: 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 мин. Выбор образцов основан на возможности изучения и сопоставления процесса высвобождения АФС из частиц аэрогеля в случае использования различных методов адсорбции, т.к. полученные массовые загрузки у образцов СКА-Л-4 и МЗР-Л-1 близки. Данные промежутки времени были выбраны для оценки количества высвобожденного вещества в период

времени, в который предположительно композиция «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» будет находиться в ране. Определение концентраций отобранных проб осуществлялось с использованием ВЭЖХ и методом УФ-спектроскопии, описанных в разделе 3.2.

В процессе анализа полученных данных были построены кривые высвобождения для образцов СКА-Л-4, МЗР-Л-1, СКА-Э-4 (Рисунок 3.11).

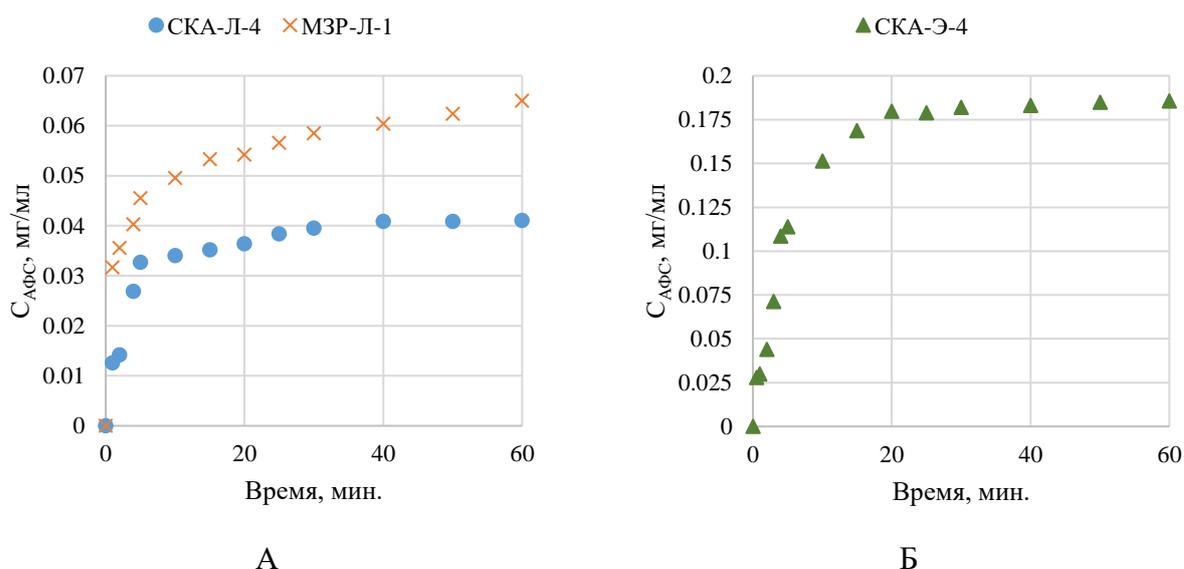


Рисунок 3.11 – Кривые высвобождения АФС из частиц хитозанового аэрогеля:  
 А – высвобождение гидрохлорида лидокаина из образцов СКА-Л-3 и МЗР-Л-1;  
 Б – высвобождение эритромицина из образца СКА-Э-4

Наблюдается высокая скорость высвобождения гидрохлорида лидокаина и эритромицина в промежутке 1–5 минут. Для всех образцов наблюдалось высвобождение АФС уже в первую минуту после контакта с жидкостью. Через 5 минут для образца СКА-Л-4 наблюдалось высвобождение 84% адсорбированного АФС, для образца МЗР-Л-1 данный показатель составил 65%, для образца СКА-Э-4 – 51%.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о высокой скорости высвобождения АФС из композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» в первые 5 минут после начала эксперимента. Данный факт объясняется присутствием аморфной формы АФС в частицах хитозановых аэрогелей, что будет обеспечивать ускоренное купирование болевого синдрома при применении

фармацевтической композиции «частицы хитозанового аэрогеля – гидрохлорид лидокаина» и антибактериальный эффект при применении композиции «частицы хитозанового аэрогеля – эритромицин».

Полученные результаты исследования подтверждают перспективу использования композиций «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» в качестве гемостатического средства с анестезирующим эффектом или антибактериальным эффектом, т.к. данные частицы характеризуются высокой сорбционной емкостью по имитационному раствору крови и обеспечивают высокую скорость высвобождения АФС. Эти факторы указывают на возможность быстрого достижения анестезирующего или антибактериального эффектов. Поскольку были разработаны методики получения композиций с различной массовой загрузкой (Приложение 3), существует возможность получения гемостатических средств с различным содержанием АФС при заданных параметрах процесса адсорбции АФС в поры аэрогеля для применения в случае болевых синдромов различной силы.

### **3.3 Математическое описание процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций с использованием сверхкритических флюидов в частицы хитозанового аэрогеля**

Были получены значения массовых загрузок гидрохлорида лидокаина и эритромицина в частицы хитозанового аэрогеля с использованием двух методов: адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция (Таблица 3.3). Для каждого из методов был получен диапазон массовых загрузок в зависимости от параметров процессов.

Каждое из уравнений, описывающее процесс адсорбции, имеет свои ограничения к применению, в частности, некоторые уравнения могут быть использованы при описании только мономолекулярной адсорбции. Для выбора уравнения, описывающего процессы адсорбции АФС в поры частиц хитозановых

аэрогелей, был произведен расчет заполненности монослоя или числа заполненных слоев.

Проведен расчет с использованием Ван-дер-Ваальсовой поверхности молекулы активного вещества. Ван-дер-Ваальсовый объем молекулы гидрохлорида лидокаина составляет  $212 \text{ \AA}^3$  [153]. Данный объем принимается равным объему эквивалентной сферы. Для эритромицина Ван-дер-Ваальсовый объем молекулы составляет  $681 \text{ \AA}^3$  [154]. Далее находится площадь сферы, которая является проекцией АФС на поверхность аэрогеля.

Суммарную удельную площадь поверхности ( $\text{м}^2/\text{г}$ ), которую занимают молекулы АФС на поверхности аэрогеля, рассчитывают по формуле:

$$S_{\text{мол}} = S_{1 \text{ Мол}} \cdot N_A \cdot A_{\text{АФС}}, \quad (3.2)$$

где  $S_{1 \text{ Мол}}$  – площадь проекции одной молекулы активного вещества,  $\text{м}^2$ ;  $N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$  – число Авогадро,  $\text{моль}^{-1}$ ;  $A_{\text{АФС}}$  – загрузка активного вещества в аэрогель,  $\text{моль}/\text{г}$ .

Число заполненных адсорбционных слоев высчитывается по следующей формуле:

$$n = \frac{S_{\text{мол}}}{S_{\text{уд. аэр}}}, \quad (3.3)$$

где  $S_{\text{уд}}$  – удельная поверхность аэрогеля,  $\text{м}^2/\text{г}$ . В данной работе удельная поверхность частиц хитозанового аэрогеля равна  $275 \text{ м}^2/\text{г}$ .

Результаты расчета числа заполненных адсорбционных слоев для всех полученных образцов представлены далее (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Результаты расчета доли заполненности адсорбционного слоя/ числа заполненных адсорбционных слоев

Образец	$w, \%$	$n$
СКА-Л-1	0.26	0.009
СКА-Л-2	0.73	0.026
СКА-Л-3	2.60	0.091
СКА-Л-4	3.51	0.121
МЗР-Л-1	4.56	0.160
МЗР-Л-2	7.35	0.254
МЗР-Л-3	16.63	0.578
МЗР-Л-4	19.17	0.667
МЗР-Л-5	52.97	1.840
МЗР-Л-6	59.33	2.062
СКА-Э-1	8.09	0.029
СКА-Э-2	13.35	0.049
СКА-Э-3	18.08	0.066
СКА-Э-4	27.76	0.101
СКА-Э-5	32.70	0.119
СКА-Э-6	21.60	0.079
СКА-Э-7	14.42	0.052

По данным расчета можно сделать вывод, что для образцов, полученных сверхкритической адсорбцией, наблюдаются малые доли заполнения адсорбционного слоя. Следовательно, для описания зависимости массовой загрузки от параметров протекания сверхкритической адсорбции стоит применять уравнения, описывающие механизм мономолекулярной адсорбции. В случае образцов, полученных методом адсорбции на этапе замены растворителя, наблюдаются как небольшие доли заполнения адсорбционного слоя, так и несколько заполненных адсорбционных слоев. Для описания зависимости между массовой загрузкой и используемой концентрацией АФС в растворе можно применять уравнения, описывающие процесс мономолекулярной адсорбции для низких значений массовой загрузки АФС.

### 3.3.1 Математическое описание процесса сверхкритической адсорбции активной фармацевтической субстанции в поры частиц хитозановых аэрогелей

Для описания процесса сверхкритической адсорбции может быть использовано уравнение Аррениуса. Уравнение Аррениуса может быть использовано для построения зависимости величины адсорбции от температуры процесса. Предельная величина адсорбции АФС является зависимой от температуры и может служить аналогом константы скорости процесса адсорбции в уравнении Аррениуса [61]:

$$A_{\infty} = A_k * e^{-\frac{E_a}{R*T}}, \quad (3.4)$$

где  $A_{\infty}$  – предельная величина адсорбции, г/г;  $A_k$  – предэкспоненциальный множитель, г/г;  $E_a$  – энергия активации, Дж/моль;  $R$  – универсальная газовая постоянная (8.314 Дж/моль·К);  $T$  – температура, К.

На основе экспериментальных данных о массовой загрузке была рассчитана предельная величина адсорбции (Таблица 3.6) по формуле:

$$A_{\infty} = \frac{S_{\text{мол}} * M_{\text{АФС}}}{Na * S_{1 \text{ Мол}}} \quad (3.5)$$

где  $A_{\infty}$  – предельная величина адсорбции, г/г;  $M_{\text{АФС}}$  – молярная масса АФС, г/г.

На основе справочных данных, молярная масса эритромицина составляет 733.5 г/моль, а гидрохлорида лидокаина – 270.8 г/моль.

Таблица 3.6 – Величина предельной адсорбции в композициях «хитозановый аэрогель – АФС», полученная путем СКА

Образец	$A_{\infty}$ , г/г	T, °C
СКА-Л-1	0.003	25
СКА-Л-2	0.007	60
СКА-Л-3	0.027	75
СКА-Л-4	0.036	95
СКА-Э-1	0.088	25

Продолжение таблицы 3.6

Образец	$A_{\infty}$ , г/г	T, °C
СКА-Э-2	0.154	40
СКА-Э-3	0.221	60
СКА-Э-4	0.384	70
СКА-Э-5	0.486	80

На основе предельной величины адсорбции и параметрах проведения сверхкритической адсорбции необходимо рассчитать величину энергии активации и определить предэкспоненциальный множитель, отражающий количественную взаимосвязь между величиной адсорбции, температурой и величиной энергии активации.

Для определения предэкспоненциального множителя  $A_k$  используются полученные расчетные величины предельной адсорбции (Таблица 3.6) от обратной температуры протекания процесса. На основе экспериментальных данных проводится построение экспоненциальной линии путем расчета методом наименьших квадратов. Значение предэкспоненциального множителя берется из уравнения. Расчет энергии активации осуществляется на основе полученного уравнения построенной линии.

Таким образом, были получены зависимости, описывающее процесс сверхкритической адсорбции гидрохлорида лидокаина и эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей при различной температуре процесса (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Расчетные коэффициенты и уравнения Аррениуса для сверхкритической адсорбции АФС

АФС	$A_k$ , г/г	$E_a$ , Дж/моль	Уравнение	$\Delta$ , %
Гидрохлорид лидокаина	12551.6	$38.7 \cdot 10^3$	$A_{\infty} = 12551.6e^{-\frac{38.7 \cdot 10^3}{8.314 \cdot T}}$	8.3
Эритромицин	3992.5	$26.6 \cdot 10^3$	$A_{\infty} = 3992.5e^{-\frac{26.6 \cdot 10^3}{8.314 \cdot T}}$	8.1

\* где  $A_{\infty}$  – предельная величина адсорбции, г/г;  $E_a$  – энергия активации, Дж/моль; T – температура, К.

Энергия активации в полученном уравнении для гидрохлорида лидокаина на 45% больше, чем для эритромицина. Это свидетельствует о том, что сверхкритическая адсорбция гидрохлорида лидокаина требует больших энергетических затрат, протекает сложнее и медленнее, чем сверхкритическая адсорбция эритромицина.

Средняя относительная ошибка для полученных уравнений лежит в пределах  $\Delta < 10$ . Таким образом, полученные уравнения могут быть использованы для расчета массовой загрузки гидрохлорида лидокаина и эритромицина в частицы хитозанового аэрогеля методом сверхкритической адсорбции при различных температурах процесса без проведения дополнительных экспериментов.

### **3.3.2 Математическое описание процесса адсорбции активной фармацевтической субстанции в поры частиц хитозановых аэрогелей на этапе замены растворителя**

Для описания процесса адсорбции АФС на этапе замены растворителя могут быть использованы различные уравнения адсорбции. Основной задачей данной части работы должны быть уравнения, с помощью которых возможно получать композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» с заданной массовой загрузкой.

В данной части работы на основе экспериментальных данных о массовой загрузке и используемых концентрациях раствора гидрохлорида лидокаина в изопропиловом спирте были рассчитаны константы для уравнений Ленгмюра, БЭТ, Дубинина-Радушкевича и Дубинина-Астахова. Данные уравнения используются для описания мономолекулярной адсорбции, при малых значениях массовой загрузки АФС.

Уравнение Ленгмюра основано на следующих допущениях:

- предельная величина адсорбции АФС зависит от температуры линейно;
- молекулы АФС адсорбируются на поверхности и образуют монослой;

- все активные центры поверхности одинаковы по своей активности и способности к адсорбции;
- отсутствуют боковые взаимодействия и взаимодействия между молекулами АФС при протекании мономолекулярной адсорбции.

Уравнение Ленгмюра имеет вид:

$$A = A_{\infty} \frac{k * C}{1 + k * C}, \quad (3.6)$$

где  $k$  – константа адсорбции Ленгмюра,  $\Gamma_{p-ra}/\Gamma$ ;  $A_{\infty}$  – предельная величина адсорбции,  $\Gamma/\Gamma$ ;  $C$  – равновесная концентрация АФС в растворе изопропанола,  $\Gamma/\Gamma$ .

Уравнение БЭТ (3.7) основано на следующих допущениях:

- предельная величина адсорбции АФС зависит от температуры линейно;
- поверхность адсорбента является энергетически однородной;
- отсутствуют боковые взаимодействия между молекулами адсорбата;
- молекула может занять место в следующем слое только в случае, если все нижележащие места заняты.

Как правило, данное уравнение используют для описания полимолекулярной адсорбции.

$$A = A_{\infty} \frac{K_{БЭТ}C}{(C_{пред}-C)\left(1+(K_{БЭТ}-1)\frac{C}{C_{пред}}\right)}, \quad (3.7)$$

где  $K_{БЭТ}$  – константа адсорбции БЭТ,  $\Gamma_{p-ra}/\Gamma$ ,  $C_{пред}$  – предельная концентрация АФС в растворе изопропанола,  $\Gamma/\Gamma$  (943  $\Gamma/\Gamma$ ) [96].

Основными допущениями теории Дубинина-Радушкевича / Дубинина-Астахова являются:

- предельная величина адсорбции АФС зависит от температуры линейно;
- постепенное заполнение объема микропор пористого тела;
- энергия активации адсорбции в уравнении Дубинина-Радушкевича не зависит от температуры процесса;
- механизм, который лежит в основе этого уравнения, – капиллярная конденсация;

- используется параметр  $n$ , который принимает определенные целочисленные значения при адсорбции на различных пористых структурах. В случае микропористых тел с нормальным распределением величины адсорбции по размеру микропор параметр  $n = 2$  (Дубинин-Радушкевич), для пористых тел с ассиметричным распределением параметр принимает значения 3–4 (Дубинин-Астахов).

Уравнение Дубинина-Радушкевича / Дубинина-Астахова имеет вид:

$$\ln A = \ln A_{\infty} - \frac{R^2 T^2}{E_a^2} \left( \ln \frac{C_{\text{пред}}}{C} \right)^n, \quad (3.8)$$

где  $E_a$  – энергия активации, Дж/моль;  $R$  – газовая постоянная, Дж/(моль·К);  $T$  – температура, К;  $n$  – распределение величины адсорбции по размеру микропор.

Приведенные уравнения в данной части работы применяются для описания процесса адсорбции гидрохлорида лидокаина в поры хитозанового аэрогеля на этапе замены растворителя. Константы уравнений определены для температуры, при которой проводилась адсорбция АФС (298 К). Значение  $A_{\infty}$  вычисляется по формуле (3.5).

В уравнениях адсорбции используются равновесные концентрации АФС. Равновесные концентрации гидрохлорида лидокаина в изопропиловом спирте были определены при проведении экспериментов. После выдерживания частиц геля хитозана в растворе и «зопропанол – АФС» в течение 24 часов измерялась концентрация АФС в оставшемся растворе изопропанола. Концентрация гидрохлорида лидокаина в данных растворах была определена по методике, описанной в пункте 3.2. Полученные данные представлены далее (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Равновесные концентрации гидрохлорида лидокаина в спирте при адсорбции на этапе замены растворителя

Образец	$C$ , г/мл
МЗР-Л-1	0.0459
МЗР-Л-2	0.0731
МЗР-Л-3	0.1663

Продолжение таблицы 3.8.

Образец	C, г/мл
МЗР-Л-4	0.1918
МЗР-Л-5	0.5295
МЗР-Л-6	0.5933

Коэффициенты для всех уравнений были найдены с использованием эмпирической изотермы и линейных форм уравнений с помощью метода наименьших квадратов. Константы уравнений были рассчитаны по формулам:

$$K_L = \frac{a}{-(R * T)^n} \quad (3.9)$$

$$K_D = \frac{a}{b}; a = tg \beta \quad (3.10)$$

$$K_{БЭТ} = \frac{1}{bA_\infty}, \quad (3.11)$$

где  $K_L$  – константа уравнения Ленгмюра;  $a$  – угловой коэффициент линейной формы уравнения;  $b$  – свободный коэффициент линейной формы уравнения;  $\beta$  – угол наклона прямой;  $C$  – равновесная концентрация АФС, г/мл;  $K_D$  – константа уравнения Дубинина-Радушкевича / Дубинина-Астахова;  $K_{БЭТ}$  – константа уравнения БЭТ.

Значения коэффициентов и констант представлены в таблице (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Константы и уравнения адсорбции

Тип уравнения	$K_0$ , Гр-ра/Г	Уравнение	$\Delta$ , %
Ленгмюра	28.17	$A = A_\infty \frac{28.17 \cdot C}{1 + 28.17 \cdot C}$	2.8
БЭТ	28.7	$A = A_\infty \frac{28.7C}{(C_{пред} - C) \left(1 + 27.7 \frac{C}{C_{пред}}\right)}$	14.6
Дубинина- Радушкевича	0.0132	$\ln A = \ln A_\infty - 0.0132 \cdot (RT)^2 \left(\ln \frac{C_{пред}}{C}\right)^2$	2.75
Дубинина- Астахова	$6.63 \cdot 10^{-5}$	$\ln A = \ln A_\infty - 6.63 \cdot 10^{-5} \cdot (RT)^2 \left(\ln \frac{C_{пред}}{C}\right)^4$	>50%

С помощью полученных уравнений были построены расчетные изотермы адсорбции гидрохлорида лидокаина в частицы хитозанового аэрогеля при температуре 298К. Для определения отклонения расчетных данных от экспериментальных были проведены дополнительные эксперименты, результаты которых приведены далее (Рисунок 3.12 – Рисунок 3.14).

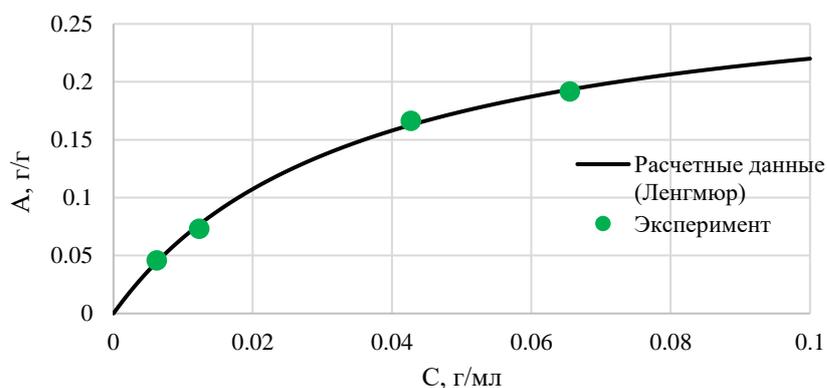


Рисунок 3.12 – Кривая адсорбции по уравнению Ленгмюра

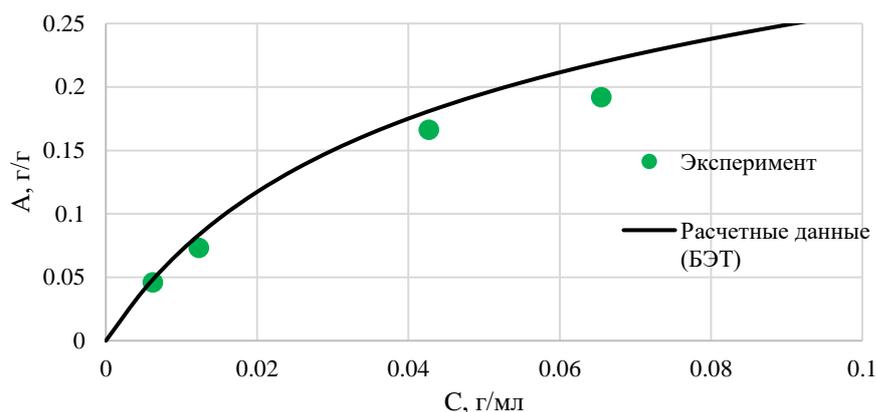


Рисунок 3.13 – Кривая адсорбции по уравнению БЭТ

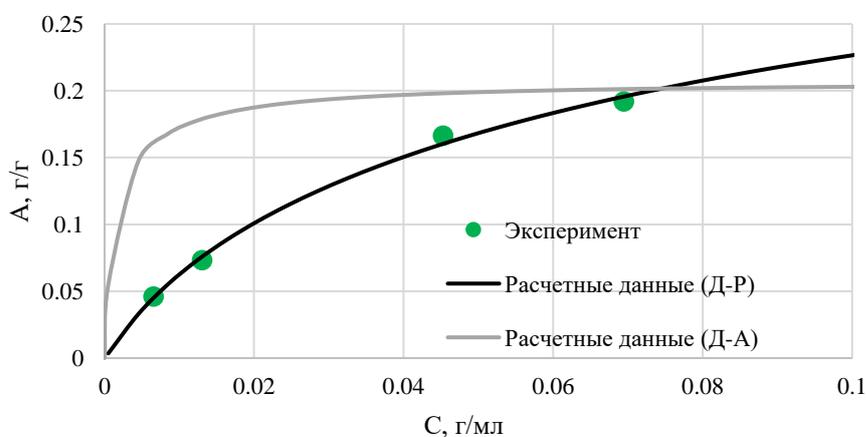


Рисунок 3.14 – Кривая адсорбции по уравнению Дубинина-Радушкевича / Дубинина-Астахова при  $n=2$  и 4

При сравнении полученных уравнений зависимости величины адсорбции от концентрации гидрохлорида лидокаина в изопропанолe можно сделать вывод о том, что наиболее адекватно данную зависимость описывает полученное уравнение Ленгмюра и Дубинина-Радускевича (средняя относительная ошибка для уравнений составила 2.8 и 2.75% соответственно). Полученные зависимости подтверждают, что адсорбция гидрохлорида лидокаина на поверхности частиц хитозанового аэрогеля проходит по механизму мономолекулярной адсорбции. Поскольку уравнение Дубинина-Радускевича позволяет достаточно точно описать данный процесс, можно сделать вывод о том, что поверхность адсорбента (хитозанового аэрогеля) неоднородна или обладает различными типами адсорбционных центров.

Полученные уравнения позволяют описывать процесс адсорбции гидрохлорида лидокаина в поры частиц хитозановых аэрогелей и могут быть использованы для получения частиц хитозановых аэрогелей, содержащих заданное количество гидрохлорида лидокаина.

Таким образом, в результате математического описания было выявлено, что при малых концентрациях АФС в растворе изопропанолa механизм адсорбции протекает как мономолекулярная адсорбция. Однако при повышении концентрации АФС в растворе изопропанолa адсорбция протекает по полимолекулярному механизму, что в перспективе может предотвратить быструю десорбцию АФС из аэрогеля или разрушение активных фармацевтических субстанций и улучшить их стабильность и эффективность.

### **Выводы по главе 3**

Были получены композиции «хитозановый аэрогель – АФС» с использованием двух методов адсорбции АФС: адсорбция на этапе замены растворителя и сверхкритическая адсорбция. С использованием метода сверхкритической адсорбции были получены композиции с массовой загрузкой в

диапазоне 0.26–3.51% в случае гидрохлорида лидокаина и 8.09–18.08% в случае эритромицина. Для композиций, в которые адсорбция осуществлялась на этапе замены растворителя, массовая загрузка находилась в диапазоне 4.56–59.33%. Рост массовой загрузки при увеличении температуры процесса сверхкритической адсорбции можно объяснить увеличением растворимости гидрохлорида лидокаина и эритромицина в сверхкритическом диоксиде углерода при увеличении температуры. Однако при повышении температуры процесса сверхкритической адсорбции до 95 °С его массовая загрузка в поры хитозановых аэрогелей уменьшается, что может быть связано с нестабильностью молекулы эритромицина при данных параметрах процесса. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что сверхкритическая адсорбция эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей является перспективным подходом, а сверхкритическая адсорбция гидрохлорида лидокаина обладает достаточно низкой эффективностью.

Адсорбция на этапе замены растворителя позволяет получать частицы хитозанового аэрогеля с большей массовой загрузкой гидрохлорида лидокаина, чем при использовании сверхкритической адсорбции. Причина заключается в разнице растворимостей гидрохлорида лидокаина в изопропиловом спирте и в сверхкритическом диоксиде углерода. В процессе сушки концентрация изопропанола в аппарате уменьшается, что приводит к осаждению АФС в порах аэрогеля. При повышении концентрации гидрохлорида лидокаина в исходном растворе его массовая загрузка в поры аэрогеля увеличивается.

Были проведены исследования кинетики процесса сверхкритической адсорбции АФС эритромицина с перемешиванием и без. Были установлены зависимости величины массовой загрузки эритромицина в процессе сверхкритической адсорбции от времени процесса. Выявлено, что организация перемешивания при проведении процесса сверхкритической адсорбции эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей способствует повышению массовой загрузки АФС на 30–40%. Данное явление связано с повышением движущей силы процесса.

Полученные частицы хитозанового аэрогеля, содержащие АФС, обладают развитой структурой поверхности вне зависимости от массовой загрузки АФС. Композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС» обладали высокой сорбционной емкостью по имитационному раствору крови (7.24–11.30 г/г). Поэтому данные материалы перспективны в качестве гемостатических средств с терапевтическим эффектом. АФС, содержащиеся в порах хитозановых аэрогелей, находились в преимущественно аморфной форме, что позволит повысить биодоступность АФС при применении данных материалов. Таким образом, композиции «частицы хитозанового аэрогеля – гидрохлорид лидокаина» будут обеспечивать устойчивый анестезирующий эффект, а композиции «частицы хитозанового аэрогеля – эритромицин» позволят избежать обширного заражения раны при остановке массивных артериальных и венозных кровотечений.

Проведено математическое описание процессов адсорбции АФС в зависимости от типа процесса и параметров их проведения.

Для процесса сверхкритической адсорбции с помощью уравнений Аррениуса была описана зависимость величин адсорбции гидрохлорида лидокаина и эритромицина в поры частиц хитозановых аэрогелей. С помощью полученных уравнений можно рассчитать величину адсорбции данных АФС в зависимости от температуры процесса. Данные уравнения могут быть использованы для получения композиций «частицы хитозановых аэрогелей – АФС» с заданной массовой загрузкой без проведения дополнительных экспериментов.

Проведено математическое описание зависимости величины адсорбции от равновесной концентрации гидрохлорида лидокаина на стадии замены растворителя в порах частиц хитозанового геля. Наиболее точно процесс адсорбции гидрохлорида лидокаина на этапе замены растворителя был описан уравнениями Ленгмюра и Дубинина-Радушкевича. Полученные уравнения свидетельствуют о том, что при малых концентрациях АФС в растворе изопропанола механизм адсорбции является мономолекулярным, что подтверждается расчетом количества адсорбционных слоев и аналитическими исследованиями. При высоких концентрациях АФС в растворе изопропанола

механизм является полимолекулярным. Полученные уравнения могут быть использованы для получения композиций «частицы хитозановых аэрогелей – АФС» с заданной массовой загрузкой без проведения дополнительных экспериментов.

#### Глава 4. Моделирование процессов получения частиц хитозановых аэрогелей

В данной главе представлено моделирование процессов получения частиц хитозанового аэрогеля (Рисунок 4.1), а именно: модель гидродинамики потоков в приемной емкости, использующейся для проведения этапа гелеобразования, модуль для расчета материального баланса этапа замены растворителя и программный модуль для подбора общих параметров наработки частиц хитозановых аэрогелей.



Рисунок 4.1 – Этапы математического моделирования процессов получения частиц хитозановых аэрогелей

В рамках первого этапа моделирования была построена виртуальная геометрия приемной емкости для осуществления этапа гелеобразования. На базе этой геометрии с помощью инструментов и методов вычислительной гидродинамики реализована модель, описывающая потоки раствора сшивающего агента. Результаты моделирования использовались при создании установки для получения частиц геля.

Разработан алгоритм, позволяющий рассчитывать материальный баланс на этапе замены растворителя в порах хитозанового геля на изопропанол. Данный модуль позволяет подобрать необходимый режим замены растворителя и сократить затраты на изопропанол.

Разработан программный модуль, который позволяет рассчитать энергетические, финансовые и временные затраты в процессе наработки хитозановых аэрогелей. Программное обеспечение помогает подобрать необходимую ресурсную и аппаратную базу для получения партий хитозановых аэрогелей различного объема.

#### **4.1 Моделирование процесса получения частиц хитозанового геля методом распыления в программном комплексе «Ansys Fluent»**

Моделирование процесса получения частиц хитозанового геля является необходимым шагом к дальнейшему масштабированию процесса получения хитозанового аэрогеля. На данный момент процессы получения хитозановых гелей в форме частиц малоизучены и не были масштабированы даже на полупромышленный уровень. Дальнейшее развитие в этом направлении позволит не только преодолеть текущие технические барьеры, но и заложит основу для широкомасштабного производства частиц хитозановых аэрогелей. Таким образом, успешное масштабирование этих процессов не только продвинет изучение данных материалов, но и откроет перед ними широкие перспективы для коммерциализации.

Первым и наиболее важным этапом является подбор основных конструктивных характеристик приемной емкости, в которой осуществляется процесс гелеобразования, и определение параметров ведения данного процесса. Конструкция приемной емкости должна обеспечивать устойчивое формирование частиц геля, унос частиц геля в емкость для сбора и обладать минимальным количеством застойных зон.

#### 4.1.1 Математическая модель

Предложена математическая модель процесса получения частиц хитозанового геля методом распыления раствора хитозана через форсунку с последующим гелеобразованием, которая основана на положениях механики сплошных и гетерогенных сред. Модель реализована с применением метода вычислительной гидродинамики в программном пакете Ansys Fluent 17.0. Далее представлены основные допущения к модели:

- раствор сшивающего агента (раствора гидроксида натрия) в приемной емкости рассматривается как вязкая несжимаемая жидкость;
- рассматривается стационарная задача;
- система является однокомпонентной и однофазной;
- влияние факела распыла на движение жидкости учитывается путем задания граничных условий по скорости;
- влиянием частиц геля на физико-химические свойства раствора сшивающего агента можно пренебречь;
- температура процесса считается постоянной, и явления теплопереноса не учитываются.

Схематичное изображение разрабатываемой установки представлено далее (Рисунок 4.2).

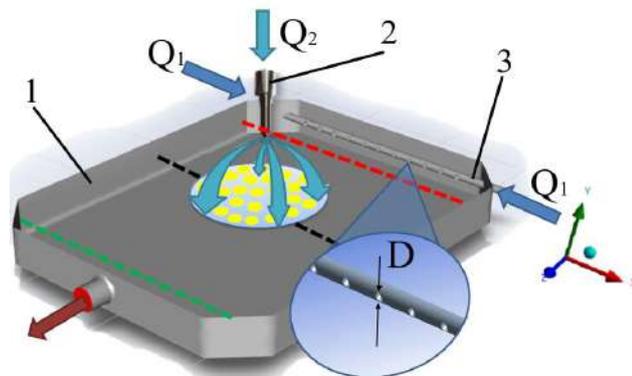


Рисунок 4.2 – Схематическое изображение установки для получения частиц геля:

1 – приемная емкость, 2 – распылительная форсунка, 3 – питающая трубка

Данная установка представляет собой приемную емкость 1, в которую с помощью питающей трубки 3 осуществляется подача раствора щелочи с расходом  $Q_1$ , который свободно протекает через весь объем данной емкости. Раствор хитозана распыляется на поверхность раствора щелочи с расходом  $Q_2$  с помощью пневматической форсунки 2. Капли раствора хитозана попадают на поверхность раствора щелочи, формируются частицы геля и происходит их унос из системы через выходной патрубков. При проведении вычислительного эксперимента рассчитываются распределение линий тока жидкости и изменение профиля скорости по сечениям приемной емкости (Рисунок 4.2: сечения отмечены красной, черной и зеленой пунктирными линиями) в зависимости от характеристик геометрии приемной емкости, геометрии входного устройства (питающей трубки, входного патрубка).

Математическая модель представляет собой систему дифференциальных уравнений неразрывности и сохранения количества движения совместно с начальным условием, граничным условием на входе по скорости, граничным условием на поверхности контакта факела распыла с жидкостью, граничным условием прилипания на стенках приемной емкости:

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho \left( \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) = J \\ v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_x}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_x}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \nu \left( \frac{\partial^2 v_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial z^2} \right) \\ v_x \frac{\partial v_y}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_y}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_y}{\partial z} = g_y - \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial y} + \nu \left( \frac{\partial^2 v_y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_y}{\partial z^2} \right) \\ v_x \frac{\partial v_z}{\partial x} + v_y \frac{\partial v_z}{\partial y} + v_z \frac{\partial v_z}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial z} + \nu \left( \frac{\partial^2 v_z}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 v_z}{\partial z^2} \right) \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Дополнительное соотношение:

$$J = \frac{S_\phi \cdot v_\phi \cdot \rho}{V_{\text{яч.вх.}\phi}} \quad (4.2)$$

Граничные условия:

$$\vec{v}(x_{\text{вх}}, y_{\text{вх}}, z_{\text{вх}}) = \vec{v}_{\text{вх}} \forall x_{\text{вх}}, y_{\text{вх}}: (x_{\text{вх}} - x'_0)^2 + (y_{\text{вх}} - y'_0)^2 \leq R_{\text{вх}}^2, \quad (4.3)$$

где  $(x'_0, y'_0) \in \{(x'_{0,1}, y'_{0,1}), (x'_{0,2}, y'_{0,2}), \dots, (x'_{0,n}, y'_{0,n})\}$

$$\vec{v}_n(x_{\Pi}, y_{\Pi}, z_{\Pi}) = 0, \frac{d\vec{v}_\tau(x_{\Pi}, y_{\Pi}, z_{\Pi})}{dz} = 0 \quad (4.4)$$

$$\vec{v}(x_{\phi}, y_{\phi}, z_{\phi}) = \vec{v}_{\phi} \forall x_{\phi}, z_{\phi}: (x_{\phi} - x'_0)^2 + (z_{\phi} - z'_0)^2 \leq R_{\phi}^2, \quad (4.5)$$

$$\text{где } (x'_0, z'_0) \in \{(x'_{0,1}, z'_{0,1}), (x'_{0,2}, z'_{0,2}), \dots, (x'_{0,n}, z'_{0,n})\}$$

$$\vec{v}(x_{\text{ст}}, y_{\text{ст}}, z_{\text{ст}}) = 0 \quad (4.6)$$

$$\vec{v}_{\phi} \forall (x, y, z) \in F = \vec{v}_{\text{кап}} \quad (4.7)$$

$$S_{\phi} \forall (x, y, z) \in F = S_{\text{факела}} \quad (4.8)$$

$$\vec{v}_{\phi} \forall (x, y, z) \notin F = 0 \quad (4.9)$$

$$S_{\phi} \forall (x, y, z) \notin F = 0, \quad (4.10)$$

где  $\rho$  – плотность смеси, кг/м<sup>3</sup>;  $\vec{v}$  – вектор скорости движения смеси, м/с;  $P$  – давление, Па;  $J$  – поток вещества, обусловленный переходом массы из факела распыла, (кг·м<sup>3</sup>)/с;  $g_z$  – ускорение свободного падения, м/с<sup>2</sup>;  $\nu$  – кинематическая вязкость среды, м<sup>2</sup>/с;  $\vec{v}_{\text{кап}}$  – вектор скорости движения капель из форсунки, м/с;  $S$  – площадь расчетной области, м<sup>2</sup>;  $S_{\text{факела}}$  – площадь окружности факела распыла из форсунки на поверхности жидкости, м<sup>2</sup>;  $V_{\text{яч.вх.ф}}$  – объем расчетных ячеек входа в приемную емкость на поверхности ф, м<sup>3</sup>; индексы: вх – значения на входе в приемную емкость (на отверстиях питающей трубки или на входном патрубке); ф – значения на поверхности соприкосновения факела распыла с поверхностью жидкости; ст – значения на стенках внутри приемной емкости; П – значения на поверхности контакта жидкости с воздухом за вычетом поверхности ф.

Физико-химические свойства раствора гидроксида натрия зависят от состава и брались из справочной литературы. При температуре 25 °С вязкость раствора гидроксида натрия концентрацией 1 М составляет  $1.073 \cdot 10^{-6}$  м<sup>2</sup>/с, а плотность раствора 1040 кг/м<sup>3</sup> [155].

Данная модель будет использована для решения двух задач.

Первой задачей является подбор виртуальной геометрии приемной емкости для изучения ее влияния на гидродинамику движения жидкости. Проведение данного этапа необходимо для определения наиболее подходящей геометрии установки, которая будет обеспечивать равномерную гидродинамику потока

жидкости в приемной емкости с минимальным количеством застойных зон и зон рециркуляции.

Второй задачей является подбор характеристик питающей трубки и расхода среды через принимающую емкость при формировании частиц геля хитозана. Проведение данного этапа необходимо для определения расхода щелочного раствора в приемной емкости для минимизации зон возвратных течений, а также обеспечения уноса сформировавшихся частиц геля хитозана. Полученные данные позволят определить рабочий режим установки.

#### **4.1.2 Результаты вычислительного эксперимента математической модели гидродинамики в приемной емкости**

Гидродинамические характеристики потока жидкости в приемной емкости зависят от ее геометрических параметров, таких как форма, размеры, расположение входных и выходных потоков и т.д. Кроме того, важно учитывать особенности процесса получения частиц геля хитозана. В данном случае необходимо обеспечить эффективный отвод частиц геля хитозана. Таким образом, варьирование геометрии приемной емкости для получения частиц геля хитозана позволит подобрать вариант конфигурации приемной емкости, обеспечивающий равномерную гидродинамику потока жидкости с минимальным количеством застойных зон и зон рециркуляции.

В программном пакете Ansys Fluent 17.0 были построены различные варианты виртуальной геометрии емкости для получения частиц геля хитозана, на которой проводились вычислительные эксперименты (Рисунок 4.3). Далее перечислены все апробированные варианты геометрии: (вариант А) приемная емкость в форме параллелепипеда со скошенными углами: длина 50 см, ширина 40 см, глубина 5 см, угол скоса  $45^{\circ}$ , длина скоса 12 см, диаметр входного и выходного отверстия 1 см, общий объем емкости 9.875 л; (вариант Б) приемная емкость в форме параллелепипеда со скошенными углами и увеличенными входным и выходным

отверстиями: длина 50 см, ширина 40 см, глубина 5 см, угол скоса  $45^\circ$ , длина скоса 5 см, диаметр входного и выходного отверстия 3 см, общий объем емкости 9.280 л; (вариант В) приемная емкость с удлиненной выходной частью: длина 50 см, ширина 35 см, глубина 5 см, углы скоса в входной части  $45^\circ$ , длина скоса 5 см, углы скоса в выходной части  $35^\circ$ , длина скоса 14.65 см, диаметр входного отверстия 1 см, диаметр выходного отверстия 3 см, общий объем емкости 8.178 л; (вариант Г) приемная емкость с входной распределительной питающей трубкой и скошенными углами: длина 50 см, ширина 40 см, глубина 5 см, угол скоса  $45^\circ$ , длина скоса 5 см, диаметр выходного отверстия 3 см, общий объем емкости 9.875 л.

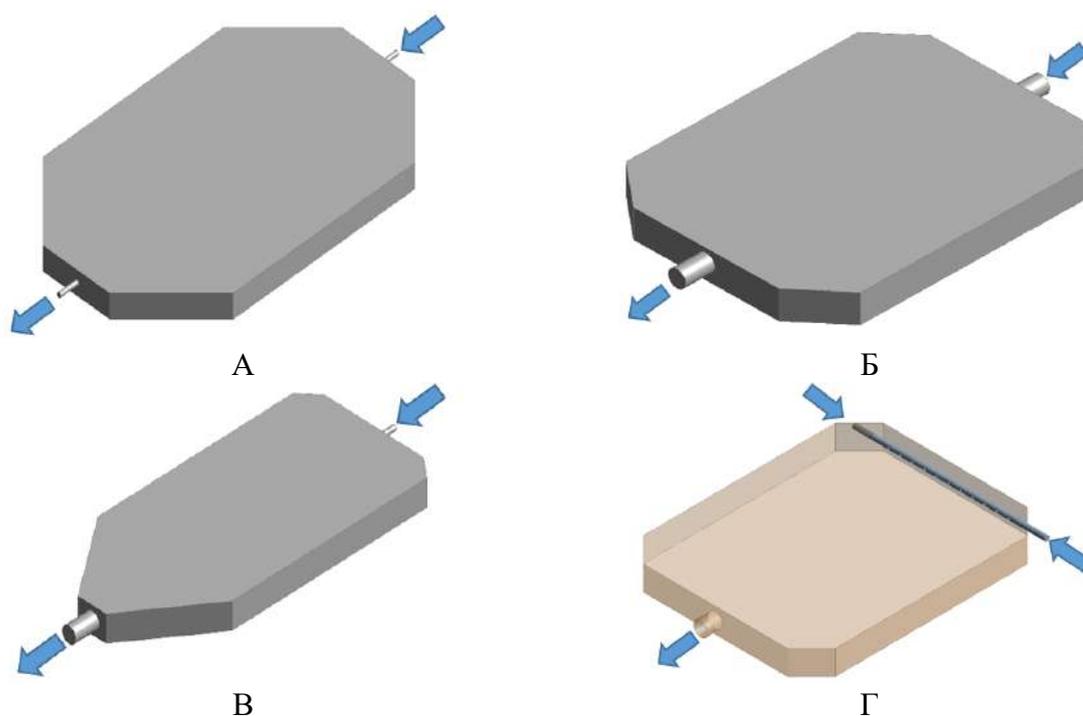


Рисунок 4.3 – Варианты виртуальной геометрии приемной емкости для проведения стадии получения частиц геля хитозана: А – виртуальная геометрия в форме параллелепипеда со скошенными углами, входным и выходным отверстием; Б – виртуальная геометрия со скошенными углами, с увеличенными входным и выходным отверстиями;

В – виртуальная геометрия с удлиненной выходной частью, входным и увеличенным выходным отверстием; Г – виртуальная геометрия с питающей трубкой и увеличенным выходным отверстием

Для обеспечения подачи раствора щелочи в варианте Г (Рисунок 4.3-Г) использовалась питающая трубка диаметром 1 см и длиной 40 см (Рисунок 4.4). Трубка располагается поперек приемной емкости и является входным

распределительным патрубком для равномерной подачи раствора по ширине этой емкости. Всего в трубке расположено 11 отверстий, равноудаленных друг от друга на 2.5 см, а от концов трубки на 7.5 см. Диаметр выходного отверстия приемной емкости составлял 30 мм. Питающая трубка располагается на 1 см выше дна приемной емкости.

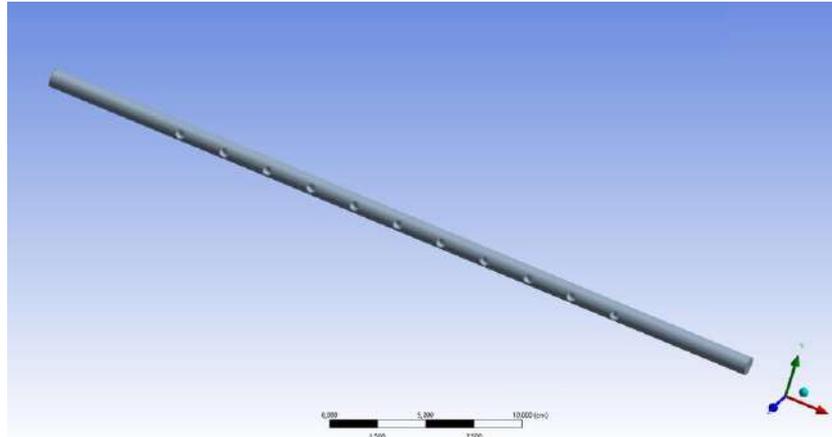


Рисунок 4.4 – Питающая трубка для подачи щелочи в приемную емкость

Раствор щелочи подается с двух концов питающей трубки при помощи перистальтического насоса.

Формирование расчетной сетки является необходимой стадией метода конечных объемов. Используемая в расчете геометрия определяет алгоритмы построения расчетных сеток и форму ее ячеек, а ее построение проводится с помощью специального программного обеспечения. В рамках данной работы использовались метод скошенных ячеек (*cutcell*) и метод тетраэдров (*tetrahedrons*). Метод скошенных ячеек включает использование регулярной сетки из гексагональных ячеек, которые создаются во всей области расчета, независимо от ее границ. Затем ячейки, пересекающиеся с границами, обрезаются, чтобы получить сетку, ограниченную границей расчетной области. В этом методе не важно, находятся ли грани ячеек, а также их ребра и вершины на границе. Однако для применения этого подхода необходимо обеспечить высокое качество виртуальной геометрии. Недопустимы ошибки в наложении поверхностей, наличие отрицательных объемов и другие неточности.

Метод тетраэдров, построенный на основе метода скошенных ячеек, имеет схожие преимущества и недостатки. В данном методе используется предварительно построенная сетка, созданная методом скошенных ячеек. При этом получается нерегулярная сетка с более высокой плотностью по сравнению с исходной, которая состоит из тетраэдров. Для оценки качества расчетных сеток использовался параметр, известный как асимметричность (от англ. *skewness*). Этот параметр показывает, насколько форма ячеек расчетной сетки приближается к идеальной. В двумерном случае идеальная форма треугольной ячейки – равносторонний треугольник, а прямоугольной ячейки – прямоугольник. Важно отметить, что в трехмерном случае грани ячеек также могут быть треугольниками или прямоугольниками, поэтому использование параметра асимметричности возможно для оценки качества трехмерных сеток. При построении расчетных сеток считалось, что полученный вариант является удовлетворительным, если максимальное значение асимметричности среди всех ячеек меньше 0.9.

В графическом окне ANSYS Meshing были определены все граничные условия представленной модели и была сгенерирована расчетная сетка (Рисунок 4.5). Была построена нерегулярная расчетная сетка, состоящая из тетраэдрических ячеек. Плотность сетки подбиралась таким образом, чтобы количество ячеек находилось в диапазоне от 300 000 до 500 000. Предварительно была проведена адаптация расчетной сетки, которая показала, что точность расчетов незначительно зависит от топологии расчетной сетки.

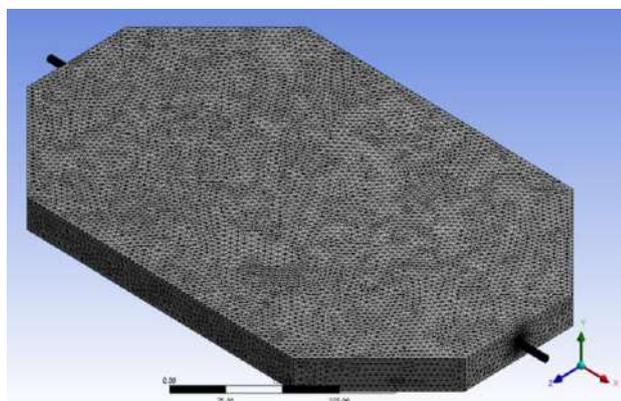


Рисунок 4.5 – Сгенерированная расчетная сетка для приемной емкости

В рамках проведения вычислительных экспериментов на построенных моделях приемной емкости для проведения процесса получения микрочастиц хитозанового геля были получены изображения линий тока раствора щелочи (Рисунок 4.6).

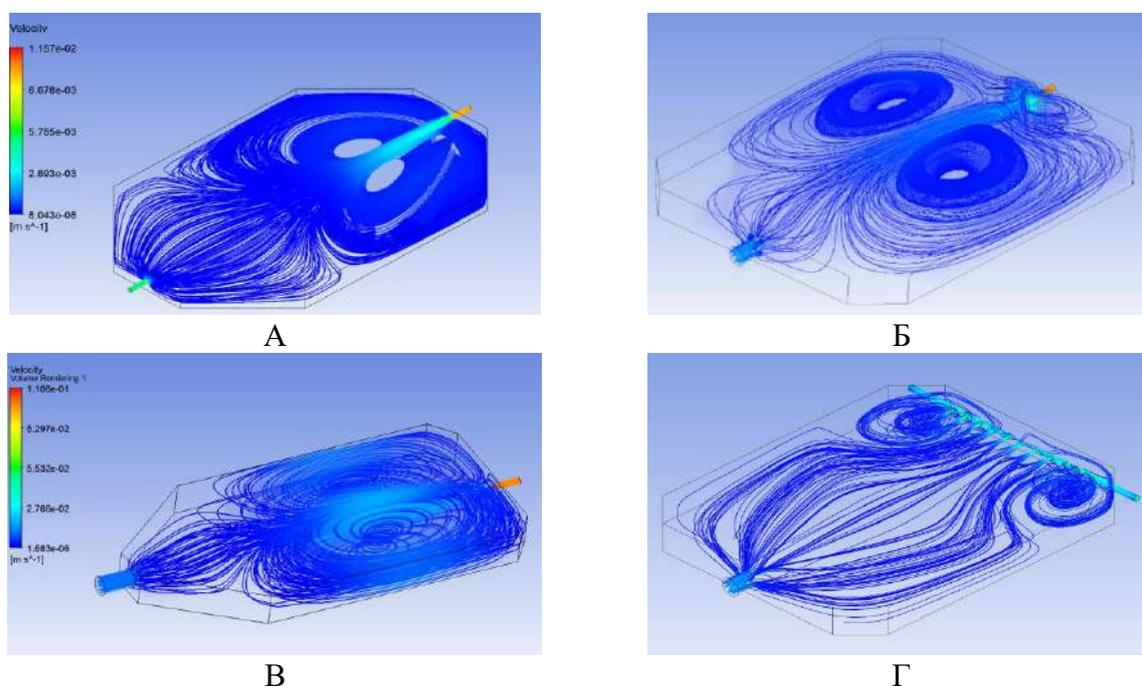


Рисунок 4.6 – Линии тока раствора щелочи в приемных емкостях для проведения процесса получения частиц геля хитозана с различной геометрией: А – виртуальная геометрия в форме параллелепипеда со скошенными углами, входным и выходным патрубком; Б – виртуальная геометрия со скошенными углами, с увеличенными входным и выходным патрубками; В – виртуальная геометрия с удлиненной выходной частью, входным и увеличенным выходным патрубком; Г – виртуальная геометрия с питающей трубкой и увеличенным выходным патрубком

Помимо представленных вариантов виртуальной геометрии приемной емкости, были рассмотрены дополнительные варианты, в которых варьировались количество и размер входных и выходных отверстий, однако изменение данных элементов не оказывало влияния на снижение количества застойных зон и зон байпасирования.

В исходном варианте геометрии приемной емкости (Рисунок 4.6-А) больше половины приемной емкости покрывают зоны возвратных течений и

байпасирования, что будет причиной возникновения застойных зон и снижения эффективности работы установки для получения частиц геля хитозана. В связи с низкой эффективностью уноса частиц геля хитозана в процессе их получения в перспективе данный вариант не является предпочтительным и не будет рассматриваться в ходе дальнейших вычислительных экспериментов.

При увеличении диаметра входного и выходного отверстий (Рисунок 4.6-Б) центральная часть потока проходит емкость насквозь, однако в приемной емкости образуются зоны возвратных течений, что в перспективе создаст застойные зоны и снизит производительность установки. Кроме того, линии тока раствора щелочи не покрывают зоны вблизи выходного отверстия, следовательно, при использовании установки с виртуальной геометрией варианта Б будут образовываться застойные зоны у выходного отверстия, что негативно скажется на эффективности работы установки.

Альтернативным вариантом измененной геометрии является модель с удлиненной выходной частью, в которой установлен увеличенный диаметр отверстия (Рисунок 4.6-В). Анализируя зону рециркуляции и байпасирования для модели с данной геометрией, видно, что в этом случае симметричное течение жидкости имеет наибольшую зону формирования возвратных течений по сравнению с вариантом Б, что будет оказывать негативное влияние на эффективность работы разрабатываемой установки.

При использовании варианта Г геометрии приемной емкости удастся достичь обширной зоны равномерного течения жидкости по установке (Рисунок 4.6-Г). Данный эффект был достигнут благодаря наличию питающей трубки с отверстиями, которая позволяет равномерно распределить поток раствора щелочи по всему объему приемной емкости. В данном варианте геометрии линии тока раствора щелочи не образуют застойных зон, не образуют зон рециркуляции и байпасирования, что позволит обеспечить оптимальный режим работы разрабатываемой установки, повысит эффективность процесса получения частиц геля хитозана и обеспечит их унос из системы.

Таким образом, в данной части работы была проведена серия вычислительных экспериментов, в результате которой был сделан вывод о том, что наиболее эффективная конфигурация виртуальной геометрии приемной емкости для получения частиц геля хитозана – вариант Г. Данный вариант виртуальной геометрии приемной емкости обладает наиболее обширной зоной покрытия объема приемной емкости, а также в нем отсутствуют зоны рециркуляции и байпасирования раствора щелочи, что будет положительно сказываться на эффективности работы разрабатываемой установки.

Для того чтобы обеспечить эффективность работы установки и унос частиц геля, сформировавшихся после попадания в приемную емкость, необходимо, чтобы течение раствора щелочи по приемной емкости было ламинарным и близким к идеальному вытеснению. Для этого необходимо провести подбор характеристик питающей трубки и расхода среды через принимающую емкость при формировании частиц геля хитозана. Проведение данного этапа необходимо для определения расхода щелочного раствора в приемной емкости для минимизации зон возвратных течений, а также обеспечения уноса сформировавшихся частиц геля хитозана. Полученные данные позволят определить рабочий режим установки и повысить ее производительность. Чтобы обеспечить поток, близкий к ламинарному, внутри приемной емкости, необходимо подобрать расход раствора щелочи и размер отверстий в питающей трубке.

Для расчета гидродинамики раствора щелочи в приемной емкости в трех разных поперечных сечениях приемной емкости были рассчитаны скорости потока (Рисунок 4.7).

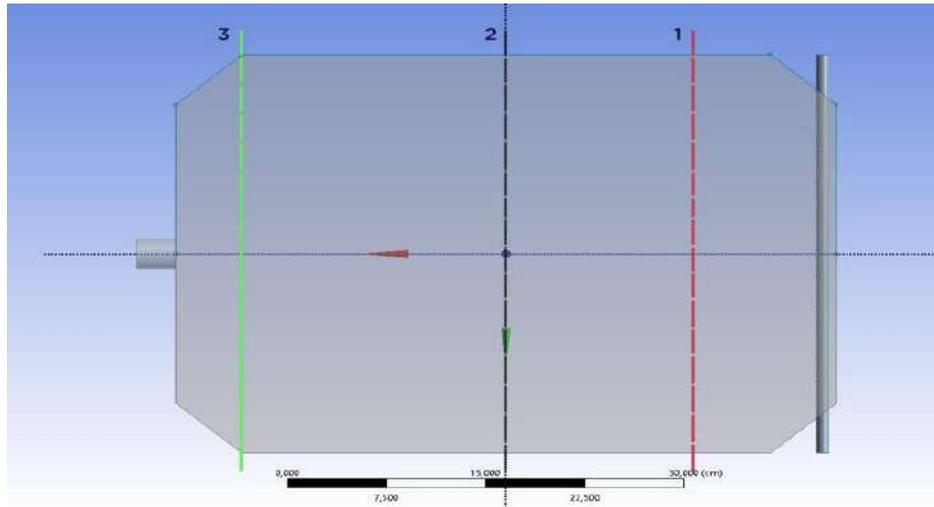


Рисунок 4.7 – Плоскости, в которых проводился расчет скорости потока щелочи

Была проведена серия вычислительных экспериментов, в которых варьировался диаметр отверстий в питающей трубке от 5 до 7 мм, а также значение расхода раствора щелочи, которая подается к обоим концам трубки ( $Q_1 = 30\text{--}100$  мл/мин).

В рамках данной части работы учитывался поток жидкости из пневматической форсунки внешнего смешения. Значение расхода раствора хитозана внутри форсунки составляло 10 мл/мин для всех вычислительных экспериментов ( $Q_2$ ). Угол факела распыла составлял  $30^\circ$ , расстояние от сопла форсунки до поверхности раствора щелочи составляло 0.1 м. На основе данных, приведенных в части 2.6.2 диссертационной работы, средний диаметр капель для данной системы будет равен 78.8 мкм. Диаметр форсунки, использующейся в части 2.4 диссертационной работы, составлял 0.5 мм. Скорость полета капель раствора хитозана была определена эмпирическим путем и составляла 0.845 м/с.

Далее представлены векторные распределения потоков жидкости по сечению приемной емкости, а также значения проекции скорости на трех отрезках при варьировании диаметра отверстий в питающей трубке и расхода раствора щелочи (Рисунок 4.8 – Рисунок 4.10).

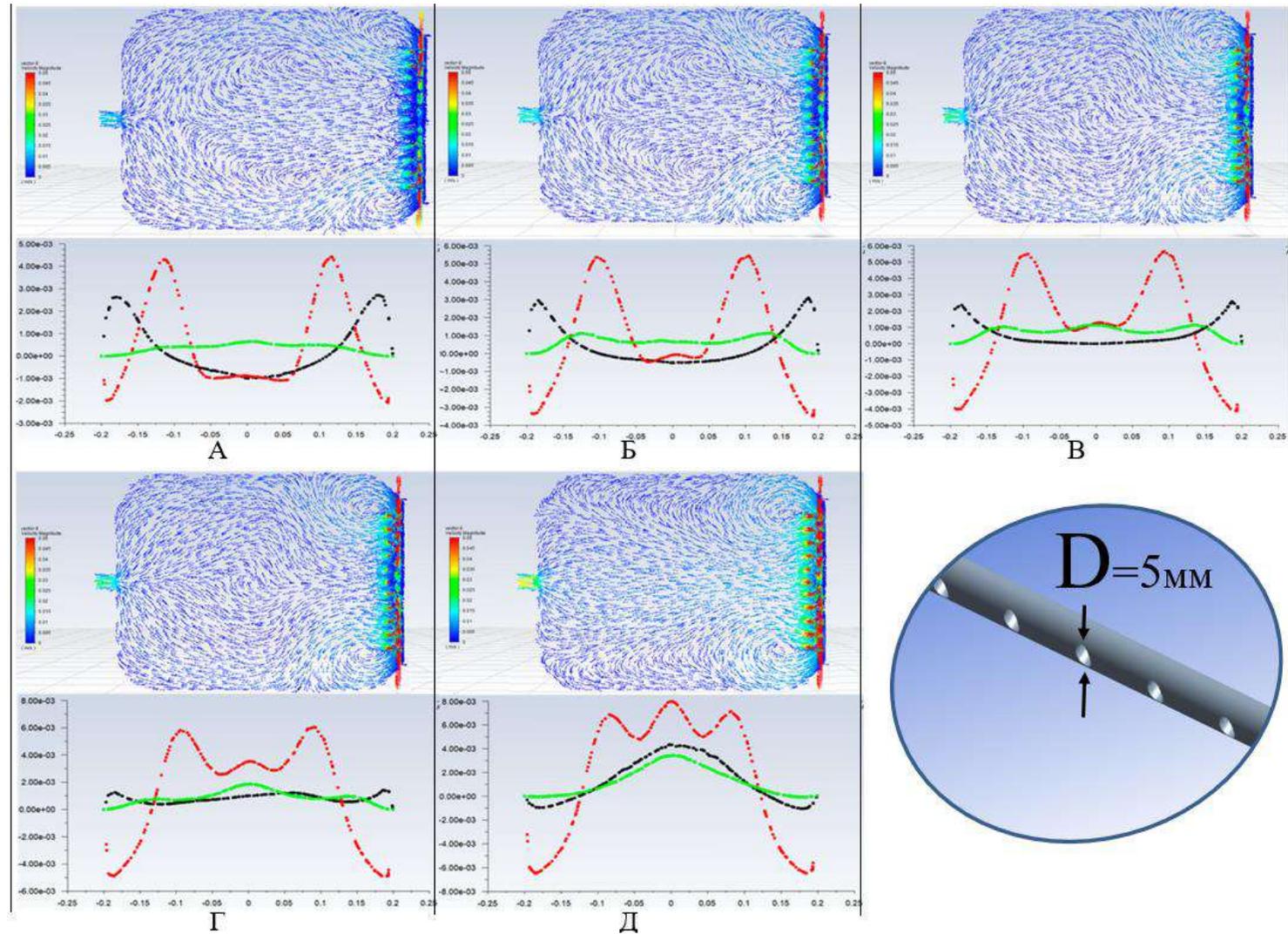


Рисунок 4.8 – Расчет скорости потока раствора щелочи в приемной емкости в трех отрезках при диаметре отверстий в питающей трубке 5 мм и различных расходах раствора щелочи на входе в питающую трубку: А – расход 30 мл/мин; Б – расход 50 мл/мин; В – расход 65 мл/мин; Г – расход 80 мл/мин; Д – расход 100 мл/мин

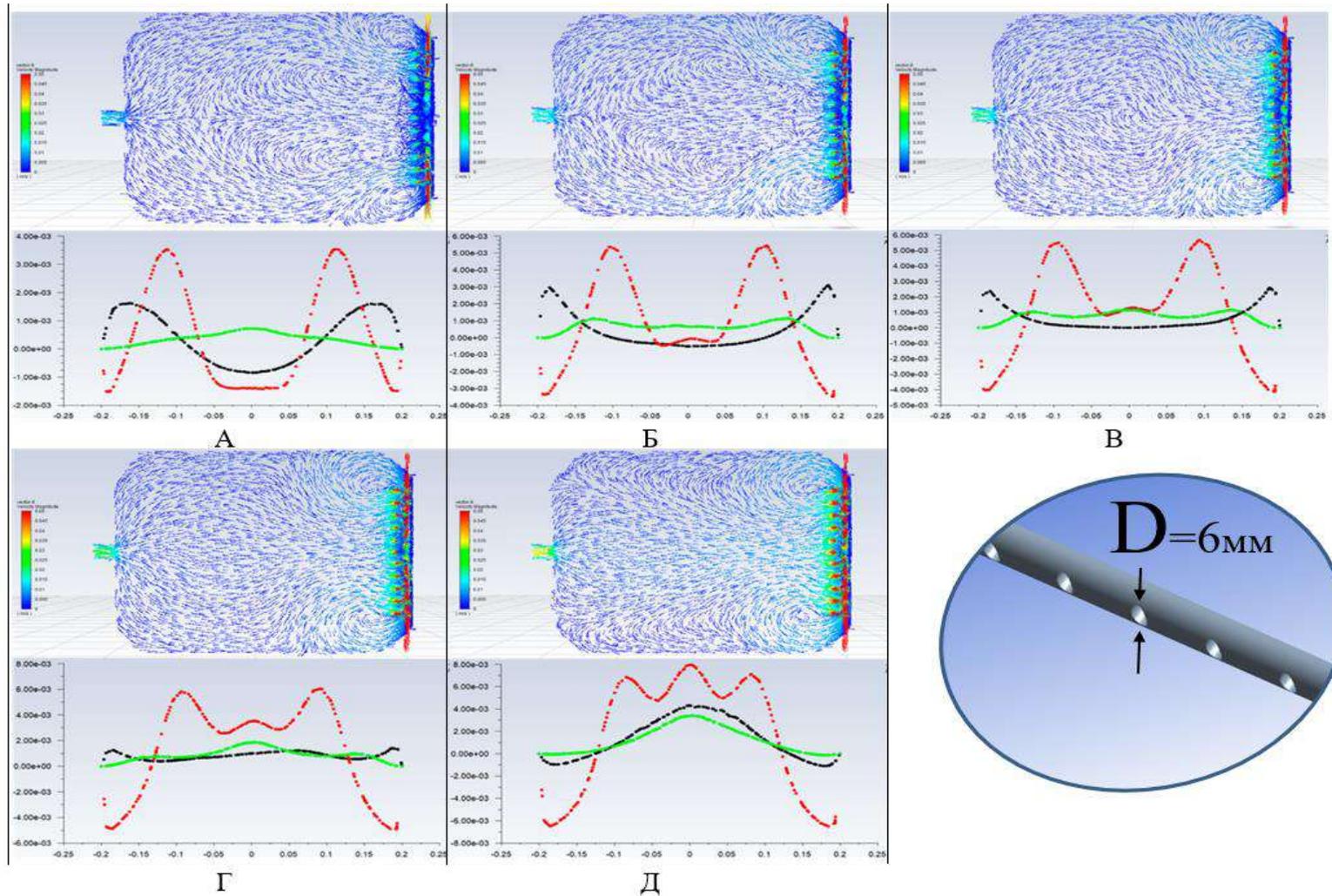


Рисунок 4.9 – Расчет скорости потока раствора щелочи в приемной емкости в трех отрезках при диаметре отверстий в питающей трубке 6 мм и различных расходах раствора щелочи на входе в питающую трубку: А – расход 30 мл/мин; Б – расход 50 мл/мин; В – расход 65 мл/мин; Г – расход 80 мл/мин; Д – расход 100 мл/мин

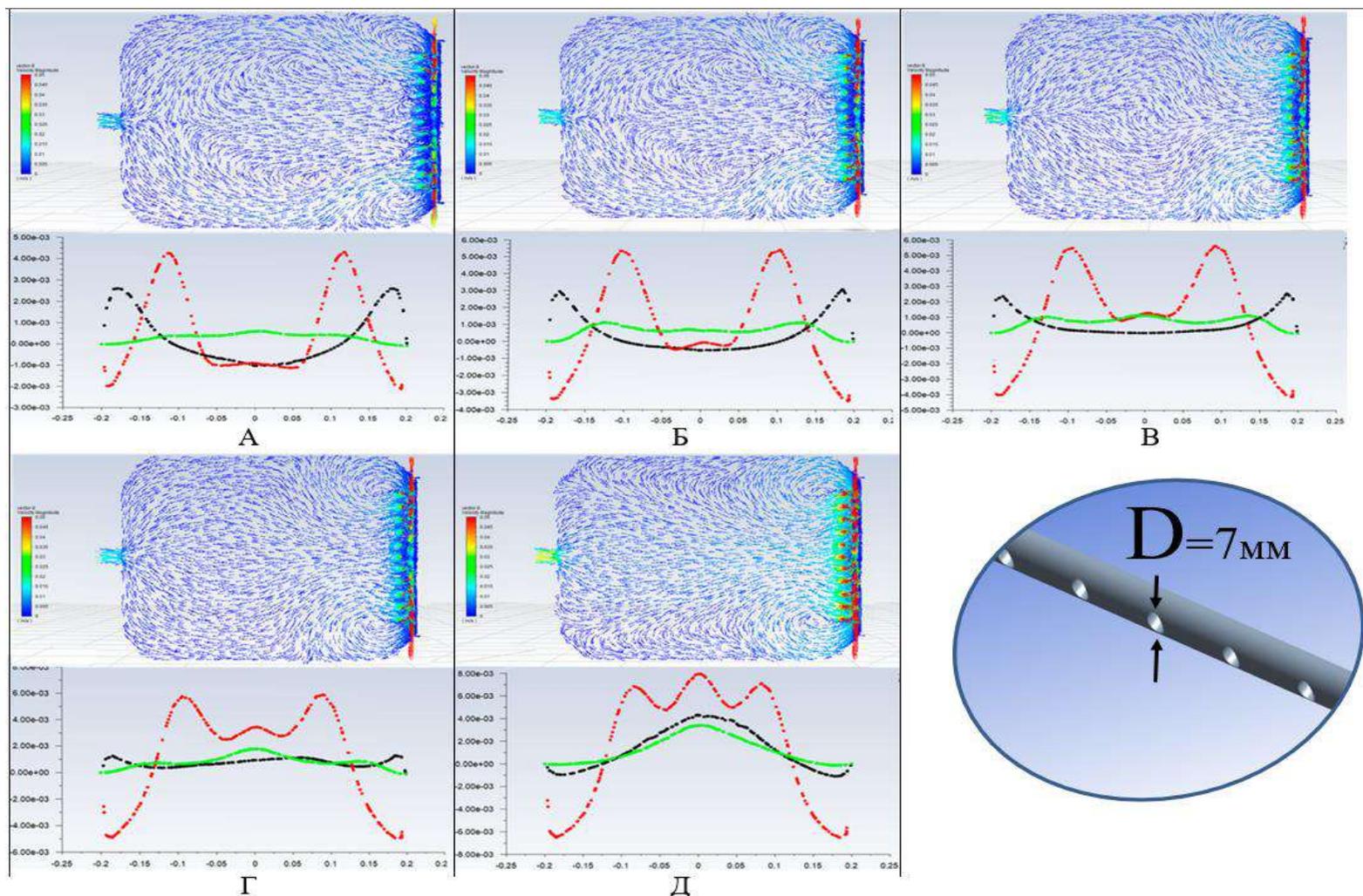


Рисунок 4.10 – Расчет скорости потока раствора щелочи в приемной емкости в трех отрезках при диаметре отверстий в питающей трубке 7 мм и различных расходах раствора щелочи на входе в питающую трубку: А – расход 30 мл/мин; Б – расход 50 мл/мин; В – расход 65 мл/мин; Г – расход 80 мл/мин; Д – расход 100 мл/мин

Рассмотрим случай, когда диаметр отверстий в питающей трубке равен 5 мм (Рисунок 4.8). При расходе щелочи, равному 30, 50 и 65 мл/мин (Рисунок 4.8-А, Б, В), можно наблюдать зоны возвратных течений возле питающей трубки, помимо этого, подобная зона появляется в центре емкости из-за значительного влияния потока, выходящего из форсунки, гидродинамика раствора щелочи достаточно неравномерная по всему объему приемной емкости. В случае, когда расход щелочи, поступающей в проточную емкость, равен 80 мл/мин (Рисунок 4.8-Г), можно наблюдать зоны возвратных течений возле питающей трубки, а также застойную зону в центре приемной емкости. При расходе раствора щелочи, равном 100 мл/мин, возникают зоны возвратных течений вдоль стенок (Рисунок 4.8-Д), что будет негативно сказываться на эффективности работы установки. Однако влияние потока, выходящего из форсунки, практически отсутствует, что видно по гидродинамике потока в центре приемной емкости.

Рассмотрим случай, когда диаметр отверстий в питающей трубке равен 6 мм (Рисунок 4.9). В случае, когда расход щелочи, поступающей в проточную емкость, равен 30, 50 и 65 мл/мин (Рисунок 4.9-А, Б, В), можно наблюдать зоны возвратных течений возле питающей трубки аналогично предыдущим вариантам, помимо этого, подобная зона появляется в центре емкости из-за большого влияния потока, выходящего из форсунки. В случае, когда расход щелочи, поступающей в проточную емкость, равен 80 мл/мин (Рисунок 4.9-Г), можно наблюдать зоны возвратных течений возле питающей трубки, но в данном варианте геометрии полностью отсутствует влияние потока, создаваемого распылительной форсункой. Соответственно, при данных параметрах будет существовать возможность получать частицы геля хитозана, поскольку при отверстиях, равных 6 мм, скорость течения выше, чем при альтернативном варианте, где диаметр отверстий был равным 5 мм. Данный вариант является одним из предпочтительных. В случае, когда расход щелочи, поступающей в проточную емкость, равен 100 мл/мин (Рисунок 4.9-Д), можно наблюдать зоны возвратных течений по краям емкости, что будет негативно сказываться на эффективности работы установки.

Рассмотрим случай, когда диаметр отверстий в питающей трубке равен 7 мм (Рисунок 4.10). При расходе щелочи, равному 30 и 50 мл/мин (Рисунок 4.10-А, Б), можно наблюдать зоны возвратных течений возле питающей трубки и в центре емкости из-за влияния потока, выходящего из форсунки. При расходе щелочи, равному 65 мл/мин (Рисунок 4.10-В), влияние потока, выходящего из форсунки, уменьшается по сравнению с предыдущими вариантами. Однако возвратные течения у питающей трубки присутствуют, что будет снижать эффективность работы установки. В случае, когда расход щелочи, поступающей в проточную емкость, равен 80 и 100 мл/мин (Рисунок 4.10-Г, Д), можно наблюдать зоны возвратных течений вблизи питающей трубки, но в данном варианте геометрии полностью отсутствует влияние потока, создаваемого распылительной форсункой. Соответственно, при данных параметрах работа установки может быть эффективной.

Анализируя изображения гидродинамики потока внутри приемной емкости, можно сделать вывод, что при увеличении диаметра отверстий в питающей трубке при подаче в принимающую емкость скорость потока будет выше, при том же расходе насоса. Это будет положительно влиять на процесс сбора полученных частиц. Показателями, которые являются подходящими для получения частиц, являются 80 мл/мин и 65 мл/мин. Соответственно, при использовании расхода, равным 80 мл/мин, поток будет наиболее равномерным. Из полученных изображений можно сделать вывод о том, что в случае отверстий с разным диаметром влияние потока от распылительной форсунки оказывает значительное влияние, поэтому в свободном объеме емкости увеличивается интенсивность зон с возвратным течением жидкости, что будет негативно сказываться на процессе уноса и сбора полученных частиц геля хитозана и, как следствие, на производительности установки.

Далее (Таблица 4.1) представлены итоговые значения расходов при разных параметрах и их среднеквадратичные отклонения. Расчет среднеквадратичного отклонения скорости потоков щелочи внутри приемной емкости проводился по формуле (4.1).

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}, \quad (4.1)$$

где  $x_i$  –  $i$ -й элемент выборки,  $\bar{x}$  – среднее арифметическое выборки,  $n$  – объем выборки.

Таблица 4.1 – Результаты моделирования приемной емкости для проведения процесса формирования частиц геля

Диаметр отверстий, мм	Объемный расход щелочи на входе в емкость, мл/мин	Среднее значение объемного расхода внутри емкости, мл/мин	S	Наличие застойной зоны, да/нет
5	100	3.69	7.46	Нет
	80	2.69	3.97	Нет
	65	2.20	3.59	Да
	50	1.85	3.70	Да
	30	1.02	3.08	Да
6	100	3.59	7.47	Да
	80	2.62	3.94	Нет
	65	2.11	3.62	Да
	50	1.75	3.64	Да
	30	1.05	3.08	Да
7	100	3.66	7.46	Нет
	80	2.66	3.86	Нет
	65	2.13	3.61	Да
	50	1.75	3.65	Да
	30	1.01	3.08	Да

Таким образом, подходящими можно считать вариант с диаметром отверстий 7 мм и расходом насоса, равным 80 мл/мин. В случае, когда расход щелочи, поступающей в приемную емкость, равен 80 мл/мин, и диаметр отверстий 7 мм, можно наблюдать, что зоны возвратных течений не обширны и находятся исключительно возле питающей трубки. В данном варианте геометрии полностью отсутствует влияние потока, создаваемого распылительной форсункой, что положительно сказывается на уносе частиц геля из приемной емкости и, как

следствие, на эффективности работы установки и ее производительности. Данный вариант можно считать наиболее предпочтительным, поскольку в большей части установки обеспечивается течение, близкое к ламинарному, среднеквадратичное отклонение значения скоростей в трех разных сечениях приемной емкости, равное 3.86, что является самым минимальным по сравнению с другими вариантами геометрии.

Таким образом, был осуществлен подбор виртуальной геометрии приемной емкости для изучения ее влияния на гидродинамику движения жидкости, в результате которого была определена наиболее подходящая геометрия установки, которая будет обеспечивать равномерную гидродинамику потока жидкости в приемной емкости с минимальным количеством застойных зон и зон рециркуляции.

Были подобраны конструкция питающей трубки и расход среды через принимающую емкость при формировании частиц геля хитозана. На основе результатов математического моделирования были определены наиболее подходящий расход щелочного раствора в приемной емкости для минимизации зон возвратных течений, а также обеспечения уноса сформировавшихся частиц геля хитозана. Полученные результаты математического моделирования будут использованы в рамках сборки физической модели пилотной установки для проведения процесса получения частиц геля хитозана.

#### **4.1.3 Разработка установки для проведения процесса гелеобразования на основе результатов математического моделирования**

Для получения частиц хитозанового геля была разработана схема установки (Рисунок 4.11), позволяющей перенести процесс формирования частиц геля хитозана на пилотную установку. В установке использовалась приемная емкость с входной распределительной питающей трубкой и скошенными углами: длина 50 см, ширина 40 см, глубина 5 см, угол скоса  $45^{\circ}$ , длина скоса 5 см, диаметр

выходного отверстия 3 см, общий объем емкости 9.875 л. Таким образом, приемная емкость полностью повторяла виртуальную геометрию, разработанную с учетом гидродинамики потоков раствора щелочи и подбора расхода раствора хитозана через питающую трубку длиной 40 см, диаметром 1 см с отверстиями 7 мм. Питающая трубка располагалась на 1 см выше дна приемной емкости.

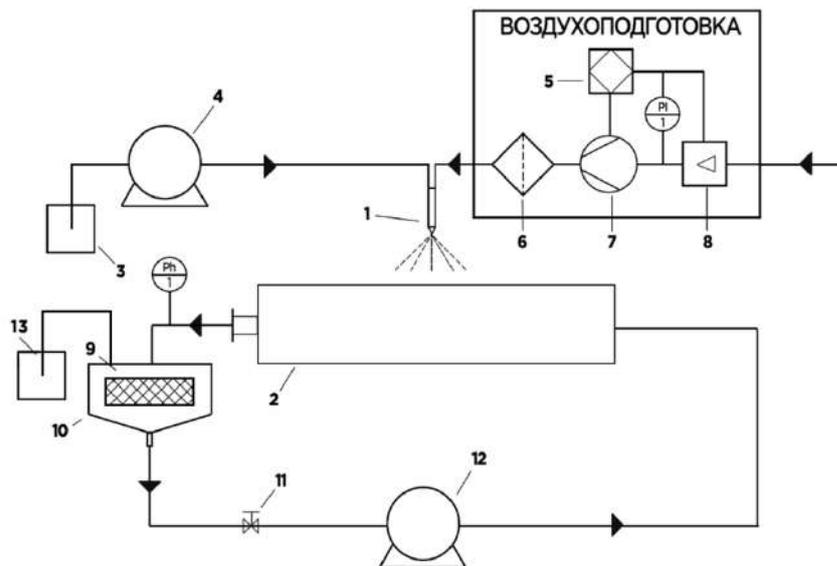


Рисунок 4.11 – Принципиальная схема установки: 1 – распылительная форсунка, 2 – приемная емкость, 3 – емкость с раствором хитозана, 4,12 – перистальтический насос, 5 – контроллер, 6 – воздушный фильтр, 7 – компрессор, 8 – расходомер вихревой, 9 – сито для сбора частиц, 10 – емкость для поддержания уровня щелочи, 11 – запорный вентиль, 13 – емкость с порошком щелочи, Ph1 – датчик Ph-метр, PI1 – датчик давления

Исходный раствор хитозана с концентрацией 1 масс.% получают в емкости 3 путем смешения порошкообразного хитозана с раствором уксусной кислоты 0.2 М. Для приготовления раствора сшивающего агента (гидроксида натрия) с концентрацией 1 М необходимые количество воды и гидроксида натрия смешиваются в отдельной емкости, и полученный раствор загружается в емкость 2. Раствор заливается таким образом, чтобы покрыть питающую трубку на 1 см, для того чтобы избежать изменений гидродинамической обстановки внутри приемной емкости относительно проведенных вычислений. Таким образом, общий объем раствора щелочи, находящегося внутри приемной емкости, составлял 5.925 л. После к форсунке подсоединяются линии подачи раствора хитозана из приемной емкости 3 и воздуха из системы воздухоподготовки. Подача раствора

хитозана из емкости 3 в форсунку осуществляется с помощью перистальтического насоса 4. Система воздухоподготовки состоит из воздушного фильтра 6, компрессора 7, с помощью датчика давления P11, вихревого расходомера 8 и контроллера 5 осуществляется индикация, регулирование и контроль создаваемого избыточного давления и расхода воздуха.

Для начала процесса распыления раствора хитозана через форсунку включается подача сжатого воздуха на форсунку и устанавливается необходимое избыточное давление. Затем включается перистальтический насос 4 для подачи исходного раствора хитозана в форсунку. Расход раствора хитозана составлял 10 мл/мин, чтобы получить стабильный факел распыла «полный конус» для мелкодисперсного распыления и обеспечить равномерное формирование капель в растворе.

Пневматическое распыление происходит благодаря одновременной подаче в смесительную камеру форсунки сжатого воздуха и раствора хитозана под избыточным давлением 0.2 бар. Скорости потока газа и жидкости в ходе данного процесса различаются, что приводит к разрыву подаваемой жидкости на мелкие капли.

В данной установке воздухоподготовка осуществляется в установке псевдооживленного слоя Mini Glatt. Была использована пневматическая форсунка внешнего смешения с диаметром внутреннего отверстия 0.5 мм фирмы Glatt (Рисунок 4.12) аналогично части 2.4 диссертационной работы. Выбор данного типа форсунки обусловлен возможностью использования ее для распыления относительно вязких жидкостей, к которым относится раствор хитозана. Параметры (концентрации исходных растворов, расход раствора хитозана и избыточное давление на форсунке) подбирались исходя из экспериментальных исследований, приведенных ранее (Глава 2).



Рисунок 4.12 – Используемое оборудование для осуществления процесса распыления раствора хитозана – пневматическая форсунка внешнего смешения Glatt

Во второй части установки осуществляется формирование и унос сформированных частиц и их последующий сбор. В приемную емкость подается необходимый объем раствора щелочи, и с помощью перистальтического насоса 12 (Watson Marlow 323, максимальная производительность 600 мл/мин) осуществляется циркуляция раствора щелочи по установке (Рисунок 4.13). Объемный расход раствора щелочи через питающую трубку в приемной емкости составлял 80 мл/мин.



Рисунок 4.13 – Внешний вид установки для проведения процесса гелеобразования частиц хитозанового геля

При контакте капля раствора с раствором щелочи в приемной емкости происходит гелеобразование и формирование микрочастиц геля. За счет циркуляции раствора щелочи предотвращается агломерация и обеспечивается унос получаемых частиц. Параметры, необходимые для равномерного течения раствора

гидроксида натрия по емкости, были рассчитаны в разделе 4.1.2 диссертационной работы.

После смесь микрочастиц и раствора гидроксида натрия уносится течением из приемной емкости 4 в емкость 10, в которой установлено сито с микронной сеткой, размер ячейки которой составляет 0.01 мм. Микрочастицы выдерживаются в растворе щелочи в течение 24 ч, чтобы процесс гелеобразования прошел в полном объеме. Далее процесс получения микрочастиц хитозанового аэрогеля был аналогичным описанному в пункте 2.4. Таким образом, данная установка позволяет получать микрочастицы хитозанового геля в непрерывном режиме, в то время как лабораторный способ является периодическим.

Ресурсозатраты на процесс получения микрочастиц хитозанового аэрогеля на этапе гелеобразования сравнивались с лабораторным периодическим методом, описанном в пункте 2.4. Полученные результаты приведены далее (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Затраты ресурсов при получении частиц геля

Метод	Объем полученных микрочастиц, л	Объем использованного раствора щелочи, л	Затраченное время, мин.
Периодический	0.3	1.200	60
Непрерывный	0.8	5.950	60

Разработанная установка позволяет повышать производительность процесса относительно микрочастиц хитозанового геля, что связано с организацией уноса микрочастиц из приемной емкости, их сбора и рециркуляции раствора щелочи. Затраты на раствор щелочи при использовании выше, чем при использовании лабораторного периодического метода. Рециркуляция раствора щелочи позволит уменьшить его затраты на более длительных промежутках времени, однако необходимо точно фиксировать изменение рН в системе для его своевременного поддержания и сохранения технологии производства, в результате которого получают материалы с заданными характеристиками.

В рамках масштабирования производства можно увеличить количество установок. Таким образом, с помощью математического моделирования была разработана физическая установка для наработки микрочастиц геля хитозана, которая может быть использована на практике, в том числе при масштабировании производства на пилотный уровень.

#### **4.2 Алгоритм расчета процесса ступенчатой замены растворителя в частицах хитозанового геля**

Одной из задач диссертационной работы является разработка алгоритма расчета материального баланса одного из важных и ресурсозатратных этапов получения частиц хитозанового аэрогеля – ступенчатая замена растворителя в порах частиц хитозановых гелей.

В ходе анализа существующего оборудования для проведения схожих процессов был сделан вывод о том, что наиболее целесообразным оборудованием является каскад аппаратов идеального смешения с сепараторами, в котором частицы геля и изопропанол будут подаваться в противоточном режиме. При организации рекуперации изопропропанола на такой установке происходит уменьшение сырьевых затрат, а также повышается эффективность проведения процесса.

Работа сепаратора циклонного типа основана на турбулентных потоках и центробежных силах. При входе смеси из геля и жидкости в сепаратор происходит их разделение, при котором частицы геля уносятся под действием центробежной силы вниз, а жидкость удаляется через верхнее выходное отверстие. Таким образом, гель и жидкость разделяются, что позволяет осуществлять подачу потока частиц геля в аппарат для следующей ступени замены растворителя, а также упрощает и улучшает процесс подачи смеси «изопропанол – вода» на предыдущий аппарат.

Примеры описанного выше оборудования представлены на рисунке (Рисунок 4.14).

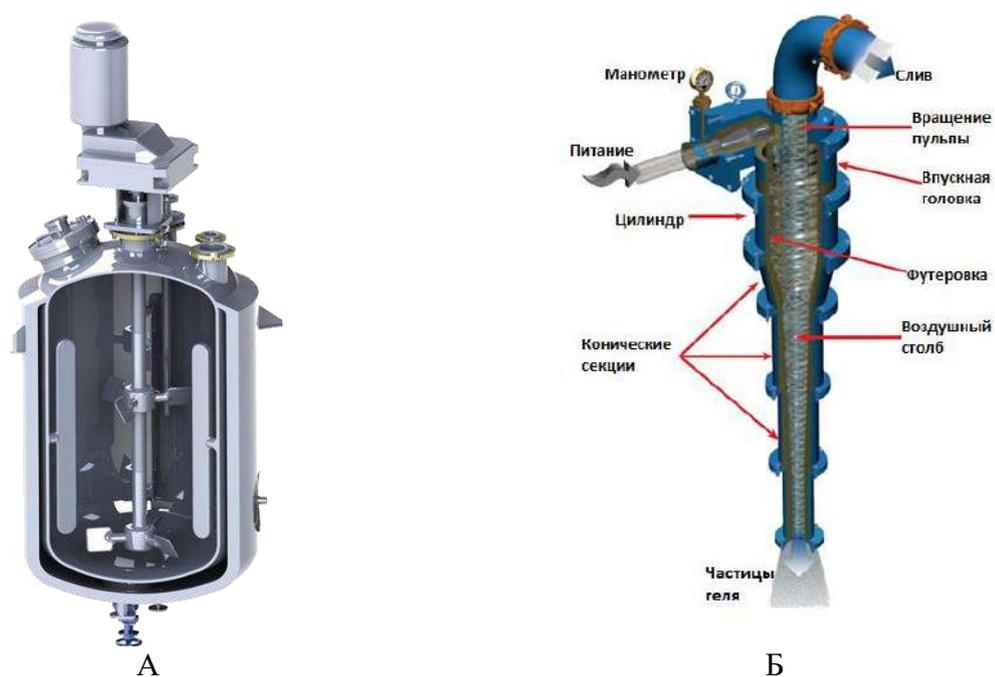


Рисунок 4.14 – Варианты оборудования для проведения процесса ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых аэрогелей: А – реактор нержавеющей с мешалкой объемом 20 л от НПО Фастовского завода химического машиностроения «Красный Октябрь»; Б – сепаратор циклонного типа для отделения частиц геля от раствора изопропанола от производителя Hydrocyclone

Для расчета материального баланса процесса ступенчатой замены растворителя в частицах геля хитозана был разработан алгоритм, на базе которого разработан программный модуль на языке программирования Python, осуществляющий расчет материальных потоков при различной компоновке технологической схемы, различной производительности этой схемы, при варьировании прочих параметров процесса. Расчет проводится итерационным методом [156]. В данном методе при наличии рециклов создается итерационная схема, значения которой получают замещением величин, рассчитанных при предыдущем просчете схемы. Блок-схема алгоритма представлена на рисунке (Рисунок 4.15).

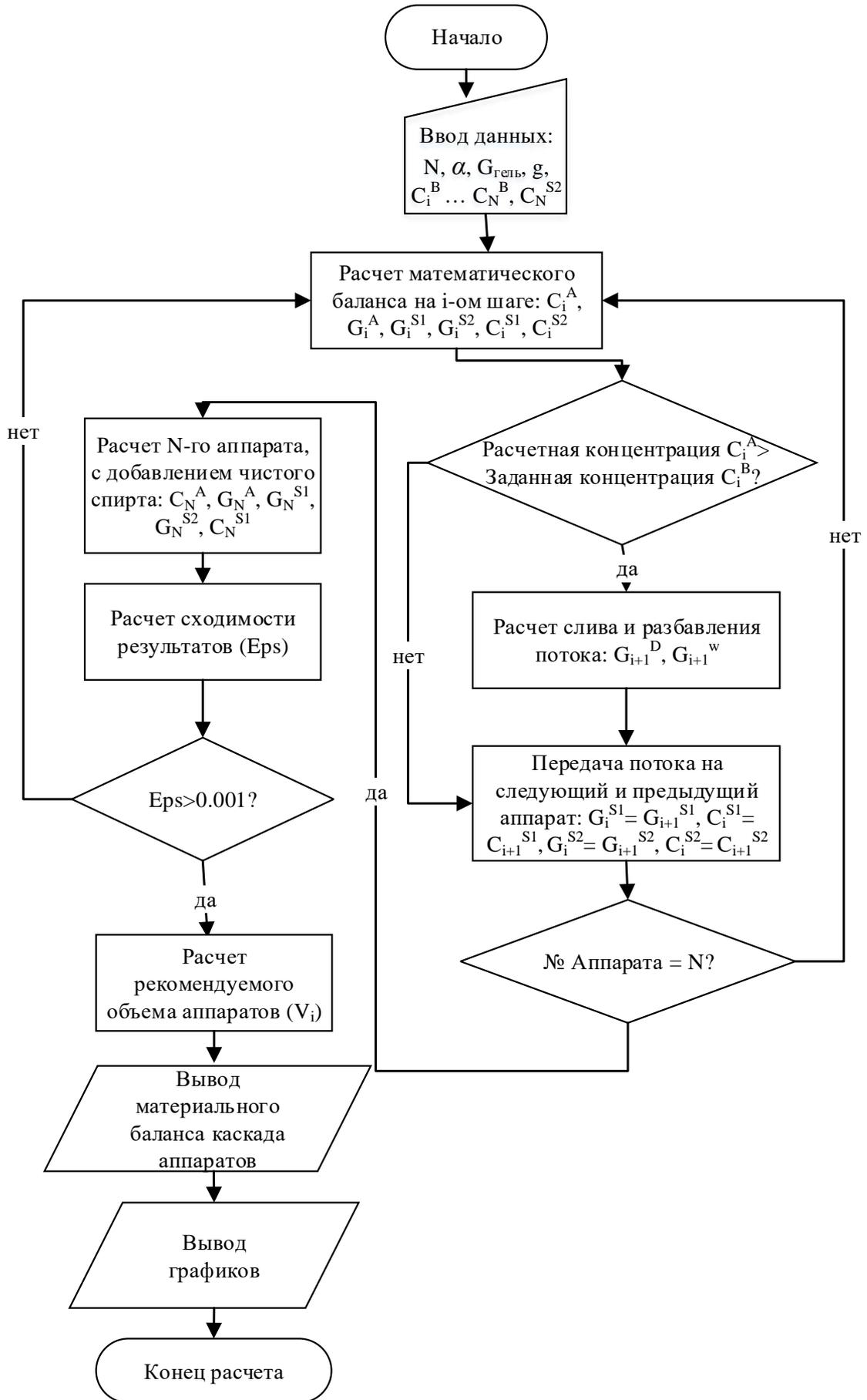


Рисунок 4.15 – Блок-схема расчета ступенчатой замены растворителя

В рамках расчета не учитывается кинетика процесса ступенчатой замены растворителя. Время ступени определялось исходя из математической модели, представленной в части 2.2 диссертационной работы. Исходя из представленных данных, максимальное время пребывания частиц в аппарате при перемешивании для достижения равновесия равно 60 минутам. Время сепарирования и разбавления потоков бралось равным 30 минутам. Предполагается, что температура и давление процесса постоянно, а режим работы установки периодический. Результатом расчета является материальный баланс каскада аппаратов с сепараторами при заданных параметрах в установившемся режиме.

Далее представлен порядок работы алгоритма.

1. Задаются начальные данные процесса и необходимые в ходе расчета параметры: количество аппаратов ( $N$ ), производительность установки ( $V_g$ , м<sup>3</sup>/ч), доля частиц геля в смеси ( $\alpha$ ), массовый расход изопропанола ( $G_{ИПС}$ , кг/ч), массовая доля изопропанола на входе в каскад ( $C_N^{S2}$ ), фиксируются требующиеся массовые доли ИПС на отдельных ступенях каскада аппаратов ( $C_i^B$ ).

2. Рассчитывается массовая концентрация изопропанола (ИПС) в  $i$ -ом аппарате с учетом входных потоков по формуле (4.2):

$$C_i^A = \frac{C_{i-1}^{S1} * G_{i-1}^{S1} + C_{i+1}^{S2} * G_{i+1}^{S2}}{G_{i-1}^{S1} + G_{i+1}^{S2}}, \quad (4.2)$$

где  $C_i^A$  – массовая доля ИПС в  $i$ -ом аппарате, масс.%;  $C_{i-1}^{S1}$  – массовая доля ИПС в  $i-1$  сепараторе;  $C_{i+1}^{S2}$  – массовая доля ИПС в  $i+1$  сепараторе;  $G_{i-1}^{S1}$  – массовый расход смеси, подающейся из предыдущего сепаратора, кг/ч;  $G_{i+1}^{S2}$  – массовый расход смеси, подающейся из следующего сепаратора, кг/ч. Схематическое обозначение потоков представлено далее (Рисунок 4.16). После того как потоки, обозначенные индексами S1 и S2, поступают в аппарат идеального смешения, смесь выдерживается 60 минут при закрытых вентилях.

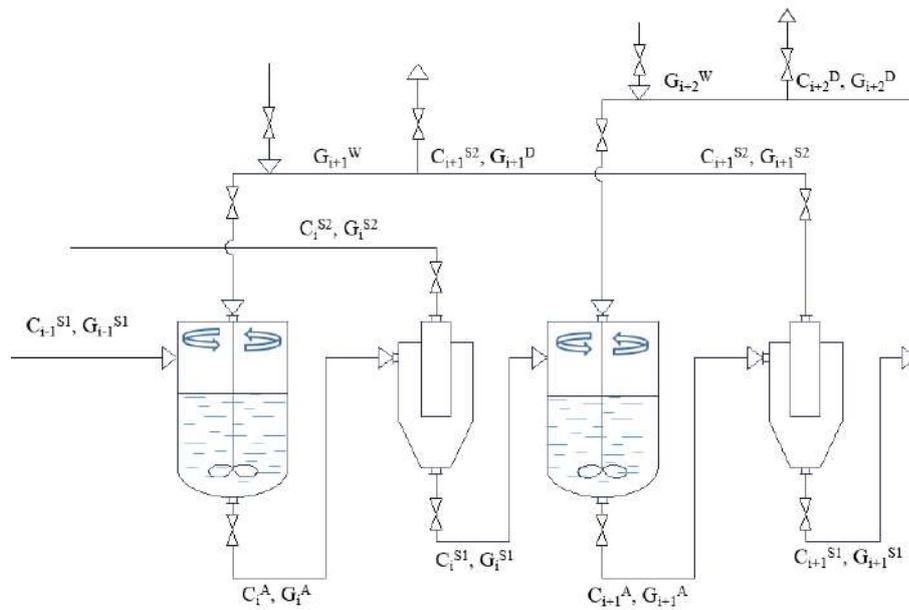


Рисунок 4.16 – Обозначение потоков при расчете каскада аппаратов

Массовый расход смеси в  $i$ -ом аппарате рассчитывается по формуле (4.3):

$$G_i^A = G_{i-1}^{S1} + G_{i+1}^{S2}, \quad (4.3)$$

где  $G_i^A$  – массовый расход смеси в  $i$ -ом аппарате, кг/ч;  $G_{i-1}^{S1}$  – массовый расход смеси, подающейся из сепаратора на  $i-1$  шаге, кг/ч;  $G_{i+1}^{S2}$  – массовый расход смеси, подающейся из следующего сепаратора на  $i+1$  шаге, кг/ч.

Затем вентили на выходе из аппарата идеального смешения открывают, и поток смеси, обозначенный индексом А, поступает в сепаратор, где разделяется на потоки S1 и S2.

Если концентрация потока S2 из  $i+1$  сепаратора слишком высокая для достижения необходимой концентрации в  $i$ -ом аппарате, то происходит слив потока S2 с массовым расходом, обозначенным индексом D, и разбавление потока водой с массовым расходом, обозначенным индексом W. Расчет материального баланса разбавления потока проводится по формуле:

$$G_{i+1}^D = \frac{(C_i^A - C_i^B) * G_i^A}{G_{i+1}^{S2}} = G_{i+1}^W, \quad (4.4)$$

где  $G_{i+1}^D$  – массовый расход смеси из сепаратора  $i+1$  с массовой долей ИПС  $C_{i+1}^{S2}$ , который сливают из системы, кг/ч;  $C_i^B$  – фиксированная массовая доля ИПС в  $i$ -ом

аппарате;  $G_{i+1}^W$  – массовый расход воды для разбавления потока из  $i+1$  сепаратора, кг/ч.

3. Расчет материального баланса потоков, идущих из  $i$ -го сепаратора в  $i+1$  и  $i-1$  аппараты, осуществляется по уравнениям:

$$G_i^{S1} = \frac{V_g}{\alpha} * \rho_i \quad (4.5)$$

$$G_i^{S2} = \frac{V_g}{1 - \alpha} * \rho_i \quad (4.6)$$

$$C_i^{S1} = C_i^{S2} = C_i^A, \quad (4.7)$$

где  $\rho_i$  – плотность смеси на  $i$ -ом шаге, кг/м<sup>3</sup>;  $\alpha$  – объемная доля геля в смеси;  $V_g$  – объемный расход частиц геля, м<sup>3</sup>/ч.

4. Итерационный расчет материального баланса каскада аппаратов ведется до выполнения условия сходимости значений между итерациями. По итогам расчета материальный баланс выводится на экран, а также строится график изменения концентрации спирта внутри каскада аппаратов (Рисунок 4.17).

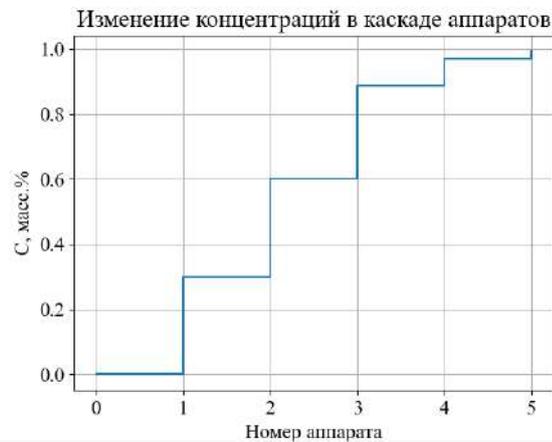


Рисунок 4.17 – График изменения концентрации спирта внутри каскада аппаратов

5. Рассчитывается рекомендуемый рабочий объем по формуле (4.8).

$$V_i = \left( \frac{G_i^A}{\rho} \right) * 1000 * \tau, \quad (4.8)$$

где  $V_i$  – рабочий объем  $i$ -го аппарата, л;  $G_i^A$  – массовый расход смеси в  $i$ -ом аппарате;  $\rho_i$  – плотность смеси на  $i$ -ом шаге, кг/м<sup>3</sup>;  $\tau$  – время пребывания в аппарате, ч.

6. На экран выводится значение, соответствующее наибольшему рассчитанному рабочему объему аппарата.

7. Окончание расчета.

Схематичное изображение примера расчета материального баланса каскада аппаратов приведено далее (Рисунок 4.18). Входные данные расчета: производительность частиц геля 1.94 л/ч, количество аппаратов – 5, объемная доля частиц геля в смеси составила 0.2, отношение объемного расхода спирта к объемному расходу частиц геля  $4 \text{ м}^3/\text{м}^3$ , время пребывания в аппарате составило 60 минут, а время на сепарирование и разбавление потоков составило 30 минут.

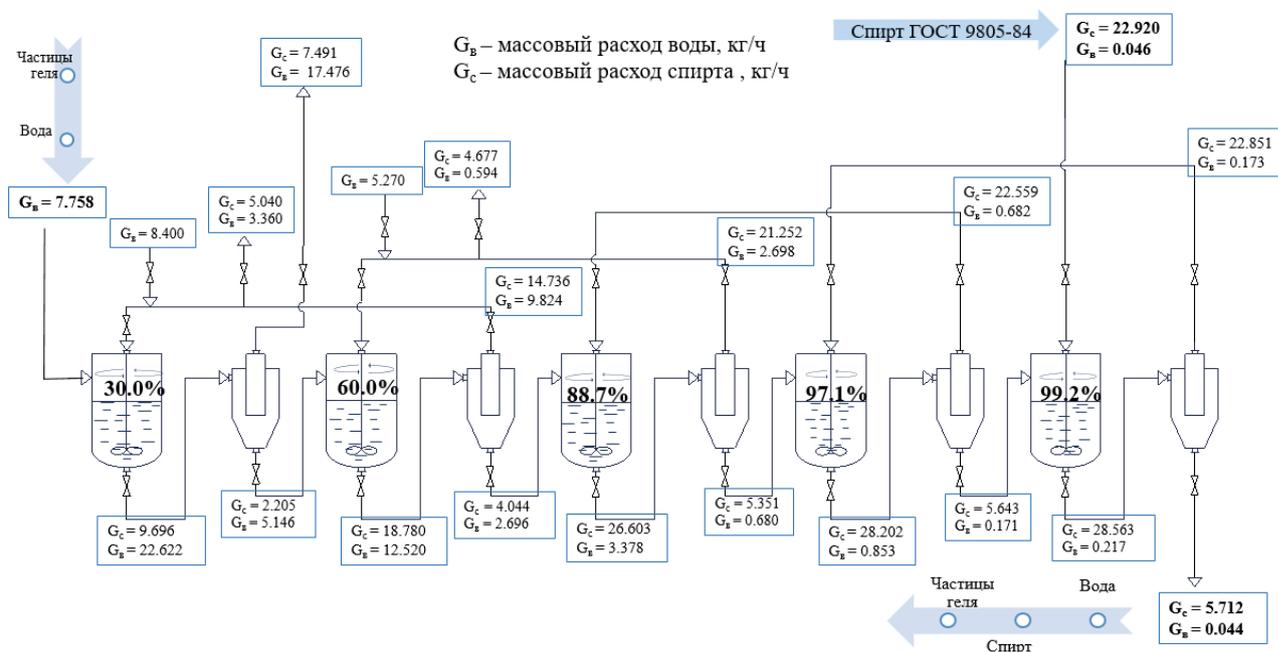


Рисунок 4.18 – Результаты расчета материального баланса для каскада аппаратов при замене растворителя

При расчете были зафиксированы концентрации 30 и 60 масс.% на 1 и 2 аппаратах соответственно. Полная сходимость материального баланса установки позволяет сделать вывод о достаточно высокой точности расчета. Полученный расчет сравнивался с расчетом системы при идентичных параметрах, но без рекуперации изопропанола. Результаты сравнения приведены далее (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Результаты сравнения затрат на стадию ступенчатой замены растворителя в каскаде аппаратов с рекуперацией и без

Тип каскада аппаратов	Массовый расход ИПС, кг/ч	Массовый расход воды, кг/ч	Стоимость затрат на сырье, руб/ч
Без рекуперации ИПС	124.066	31.094	62 812.26
С рекуперацией ИПС	22.920	21.428	12 388.15

Таким образом, благодаря данному подходу возможно снизить денежные затраты на изопропанол на 80%, что снизит общую стоимость процесса ступенчатой замены растворителя и повысит его ресурсосбережение.

Программа оснащена модулем построения диаграмм для определения необходимого количества аппаратов и массового расхода спирта для достижения такой концентрации изопропанола в частицах геля, которая позволит провести их сверхкритическую сушку. Пример построения диаграммы при производительности 2 л/ч представлен далее (Рисунок 4.19).

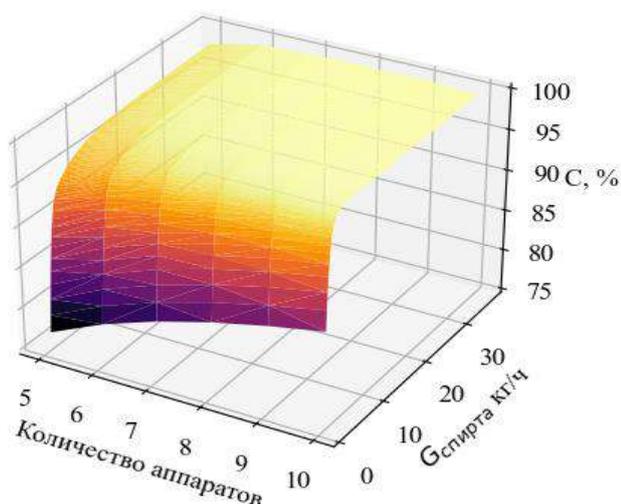


Рисунок 4.19 – Диаграмма определения требуемого количества аппаратов и массового расхода ИПС для достижения заданной концентрации ИПС на выходе из каскада

Разработка данного подхода, в частности, алгоритма для расчета материально баланса при осуществлении этапа ступенчатой замены растворителя, создает перспективу для осуществления ресурсосбережения в рамках процесса получения

частиц хитозановых аэрогелей как на лабораторном, так и на промышленном уровне.

Таким образом, создание данного алгоритма является важным этапом для осуществления практических исследований данного процесса на полупромышленном и промышленном уровнях. Для учета кинетики процесса данный подход был модифицирован и совмещен с математической моделью, описанной в части 2.2 диссертационной работы, а затем использован в программном модуле для подбора параметров процессов получения частиц хитозановых аэрогелей.

### **4.3 Программный модуль по подбору параметров процессов для получения частиц хитозановых аэрогелей**

Для повышения эффективности и ресурсосбережения процесса получения частиц хитозановых аэрогелей на языке программирования Python в среде программирования PyCharm был написан программный модуль, который позволяет подобрать необходимые параметры для получения частиц хитозанового аэрогеля на пилотных установках исходя из технических и экономических характеристик процесса. Разработанный модуль позволяет определить значения параметров ведения процесса с точки зрения ресурсосбережения и экономической выгоды. Помимо этого, программный модуль позволяет осуществлять концептуальный дизайн технологической схемы процессов получения частиц хитозанового аэрогеля в зависимости от запроса пользователя.

#### **4.3.1 Описание работы программного модуля по подбору параметров процессов и аппаратов для получения частиц хитозановых аэрогелей**

При разработке программы использовались следующие дополнительные модули: библиотека *PyQt5* для создания графического интерфейса, библиотека

*matplotlib* для создания трехмерных графиков и круговых диаграмм, библиотека *Numpy* для работы с N-мерными массивами и библиотека *PySimpleGUI* для создания всплывающих окон. Блок-схема работы программного модуля представлена далее (Рисунок 4.20).

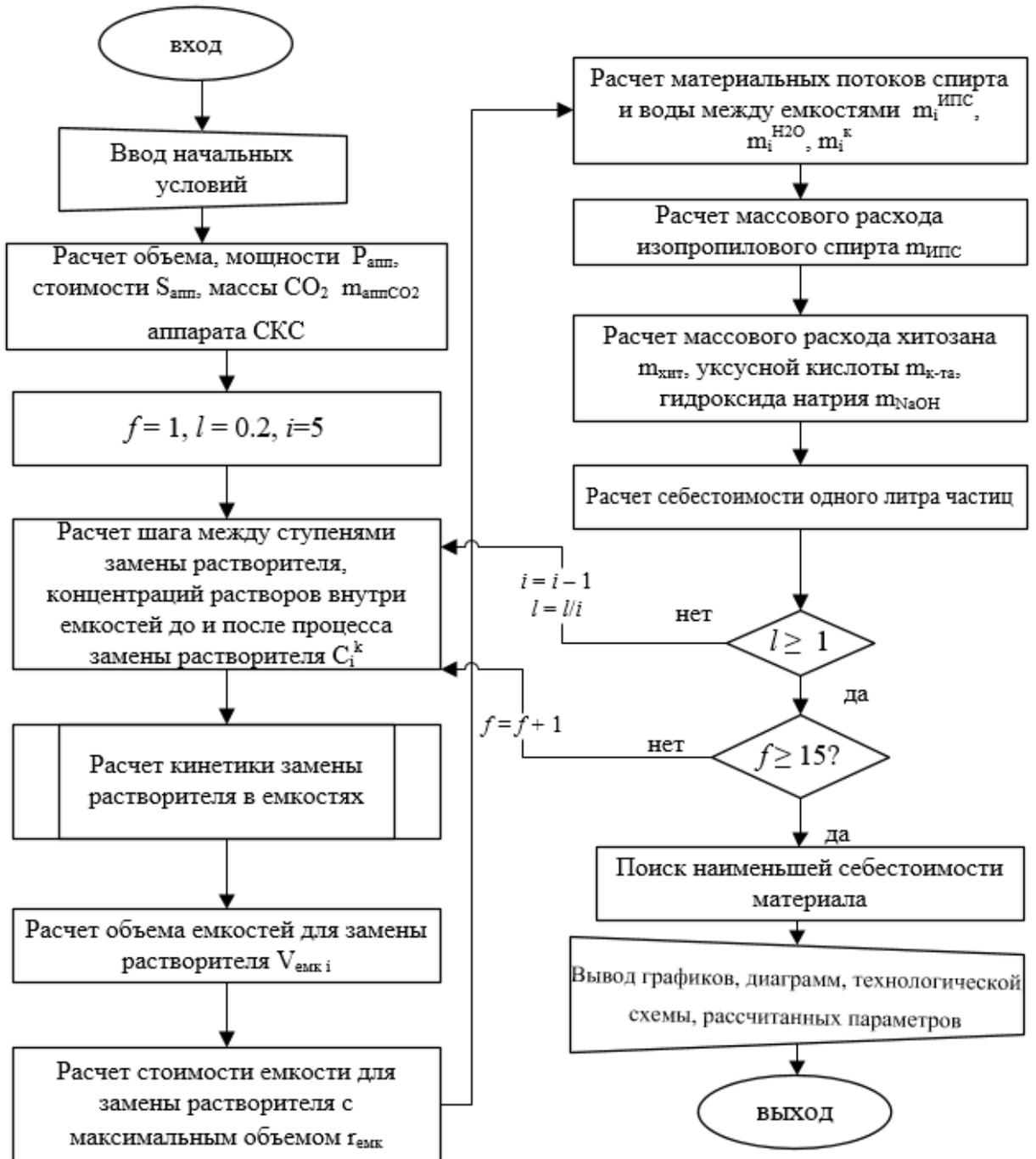


Рисунок 4.20 – Блок-схема работы программного модуля

Входными данными программного модуля являются концентрации реагентов: концентрация хитозана (масс.%), концентрация уксусной кислоты (М), концентрация гидроксида натрия (М), концентрация используемого исходного изопропилового спирта (масс.%). Кроме того, в качестве входных параметров программный модуль использует цены реагентов (руб/кг) и параметры сверхкритической сушки: производительность процесса (л/день), степень заполнения аппарата высокого давления (об%), требуемую концентрацию изопропилового спирта в частицах геля, необходимую для проведения процесса сверхкритической сушки (масс.%).

В ходе работы программного модуля проводится оптимизация себестоимости материала при варьировании параметров процесса ступенчатой замены растворителя: количества емкостей (ступеней) для замены растворителя ( $f$ , шт.) и массового соотношения растворителя в емкостях к частицам геля ( $l$ , масс./масс.).

Количество емкостей (ступеней) для замены растворителя варьируется в диапазоне от 1 до 15. Использование более 15 ступеней в процессе замены растворителя является невыгодным из-за значительного объема ручного труда. Для высоких производительностей выгоднее использовать автоматизированные схемы, например, каскад емкостей с сепараторами, ректификационные колонны и т.д.

Массовое соотношение растворителя в емкостях к частицам геля варьируется в диапазоне от 1:1 до 5:1. Соотношение менее 1:1 нецелесообразно, так как в этом случае наблюдаются сложности в перемешивании частиц геля. Соотношение более 5:1 является экономически невыгодным [157].

Далее представлены основные расчетные уравнения программного модуля при известном количестве емкостей (ступеней) и массовом соотношении растворителя к частицам геля. Первым этапом является расчет процесса сверхкритической сушки.

По эмпирическим данным были построены основные зависимости характеристик аппаратов для сверхкритической сушки от их объема (Рисунок 4.21).

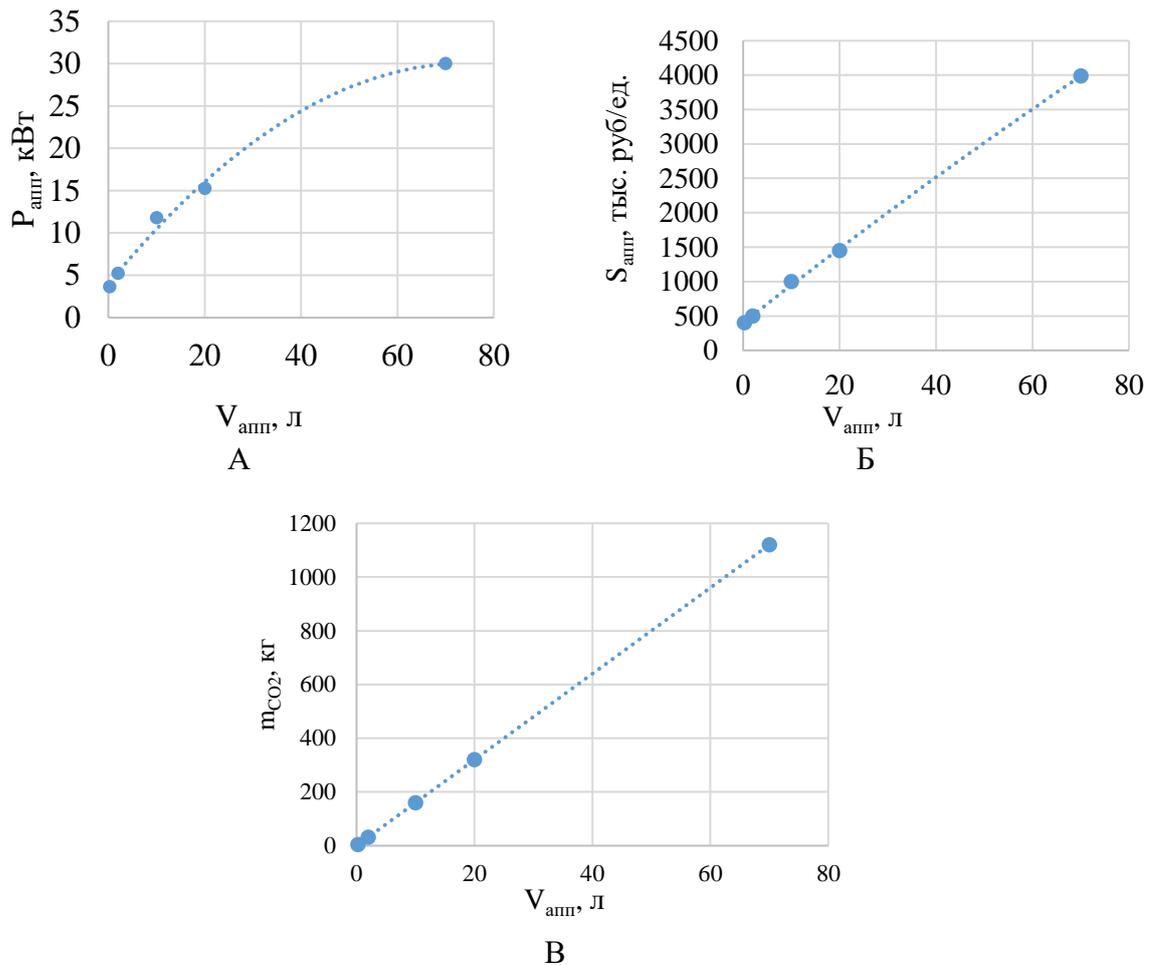


Рисунок 4.21 – Зависимости характеристик аппаратов для сверхкритической сушки от их объема: А – зависимость мощности аппарата высокого давления от его объема; Б – зависимость стоимости аппарата высокого давления от его объема; В – зависимость расхода углекислого газа аппарата высокого давления от его объема

Объем аппарата высокого давления в установке для проведения сверхкритической сушки рассчитывается по формулам (4.9) и (4.10), после чего с помощью полученных эмпирических кривых определяется стоимость аппарата для сверхкритической сушки, потребление электроэнергии и масса углекислого газа, необходимая на один цикл сверхкритической сушки объема (Рисунок 4.21). Принимается, что производство работает в 1 смену, равную 12 часам. Тогда 1 рабочие сутки составляют 12 часов.

$$V_{\text{сут}} = \Pi * t_{\text{смены}} \quad (4.9)$$

$$V_{\text{апп}} = \frac{t_{\text{сушки}}}{t_{\text{смены}}} * \frac{V_{\text{сут}}}{\omega}, \quad (4.10)$$

где  $V_{\text{апп}}$  – объем аппарата для сверхкритической сушки, л;  $\Pi$  – производительность процесса, л/сутки  $t_{\text{смены}}$  – длительность рабочей смены, ч;  $t_{\text{сушки}}$  – длительность одного цикла сушки, ч;  $\omega$  – объемная загрузка аппарата для сверхкритической сушки, об.%;  $V_{\text{сут}}$  – объем частиц, производимый в сутки, л.

Следующим этапом является расчет процесса ступенчатой замены растворителя. Для расчета данного процесса были совмещены два разработанных подхода, описанные в частях 2.2 и 4.2 диссертационной работы.

Объектом моделирования в данном подходе являлся каскад емкостей, в которых организовано перемешивание растворов «изопропанол – вода» и частиц, находящихся в этих растворах. Для удобства сепарирования частиц от растворов на пилотном масштабе их помещают в контейнер из микронной сетки перед началом процесса ступенчатой замены растворителя. После достижения равновесия на каждой из ступеней замены растворителя сетку с частицами изымают из емкости и переносят на следующую ступень замены растворителя (Рисунок 4.22). Поскольку процесс ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей является ресурсозатратным, проводится рекуперация изопропанола между емкостями. После достижения равновесия в емкостях для замены растворителя растворы «изопропанол (ИПС) – вода» сливают из  $i$ -ой емкости, при необходимости разбавляют до нужной концентрации, сливают излишки раствора. Затем растворы нужной концентрации переливают в  $i-1$  емкость, которая предназначается для проведения ступени замены растворителя с меньшей концентрацией.

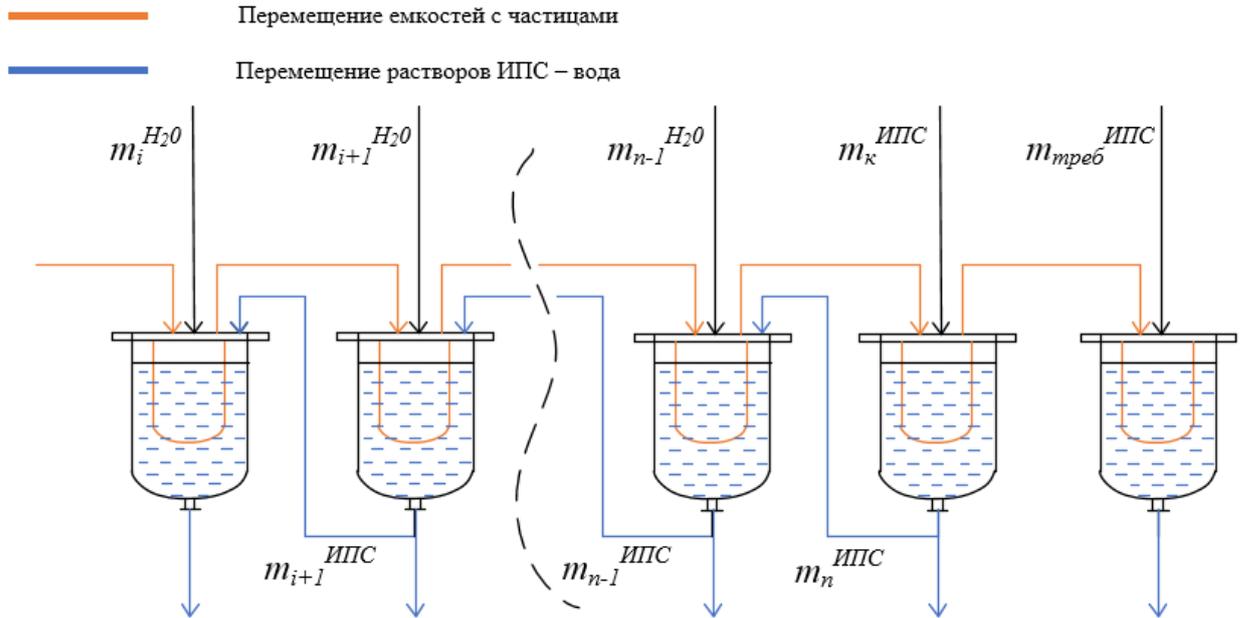


Рисунок 4.22 – Обозначение потоков растворов спирта и воды между емкостями

По формуле (4.11) рассчитывается шаг между ступенями замены растворителя:

$$\text{шаг} = \frac{1}{f} \cdot 100\% \quad (4.11)$$

После чего рассчитываются концентрации растворов изопропилового спирта в емкостях до внесения в них частиц геля.

Входными параметрами математической модели являются концентрация растворителя внутри частиц геля и внутри емкости до начала замены растворителя в массовых процентах  $C_{\text{част}}$  и  $C_{\text{ам}}$ , соответственно, соотношение объема частиц к объему растворителя  $b$ , радиус частиц геля в метрах, шаг разбиения частицы по радиальной координате  $dr$  в метрах, шаг по времени  $dt$  в секундах, требуемая точность  $E$  в процентах, аналогично части 2.2 диссертационной работы.

Для моделирования кинетики процесса замены растворителя в сферических частицах геля частицу геля с радиусом  $r_n$  разбивали на слои с шагом по радиальной координате  $dr$ ,  $n$ -ый из которых представлял собой объем жидкости в аппарате, окружающей частицу геля (часть 2.2, Рисунок 2.5). Для каждого из  $j$ -го слоя частицы рассчитывается его объем по формуле:

$$V_j = \frac{4}{3} \pi * ((dr * j)^3 - (dr * (j - 1))^3), \quad (4.12)$$

где  $V_j$  – объем  $j$ -го слоя, м<sup>3</sup>;  $dr$  – шаг по радиальной координате, м.

Далее рассчитывается плотность раствора внутри пор частицы геля по калибровочной кривой (Приложение 5, Рисунок 5-1), принимая допущение, что концентрация изопропанола для всех слоев частицы в начальный промежуток времени равна концентрации, достигнутой на предыдущей ступени замены растворителя. Для каждого слоя по формуле (4.13) рассчитывается масса изопропилового спирта, находящегося внутри него:

$$M^0 = C_{\text{част}} * \rho_{\text{част}} * \sum_{j=0}^{j=n} V_j, \quad (4.13)$$

где  $M^0$  – масса изопропилового спирта, находящегося внутри частицы до начала замены растворителя, г.

Затем по формулам (4.14) и (4.15) рассчитывается коэффициент диффузии внутри каждого слоя:

$$b_{\text{ИПС}} = \frac{C_j^i}{M_{\text{ИПС}}} : \left( \frac{C_j^i}{M_{\text{ИПС}}} + \frac{1 - C_j^i}{M_{\text{H}_2\text{O}}} \right); \quad b_{\text{H}_2\text{O}} = \frac{1 - C_j^i}{M_{\text{H}_2\text{O}}} : \left( \frac{C_j^i}{M_{\text{ИПС}}} + \frac{1 - C_j^i}{M_{\text{H}_2\text{O}}} \right) \quad (4.14)$$

$$D = D_{12}^{b_{\text{ИПС}}} * D_{12}^{b_{\text{H}_2\text{O}}}, \quad (4.15)$$

где  $b_{\text{H}_2\text{O}}$  – мольная доля воды;  $b_{\text{ИПС}}$  – мольная доля изопропанола;  $M_{\text{ИПС}}$  – молярная масса изопропилового спирта, г/моль;  $M_{\text{H}_2\text{O}}$  – молярная масса воды, г/моль;  $C_j^i$  – концентрация изопропилового спирта в  $j$ -ом слое на  $i$ -ой итерации по времени, масс.%;  $D$  – коэффициент диффузии в  $j$ -ом слое, м<sup>2</sup>/с;  $D_{12}$  – коэффициент диффузии при бесконечном разбавлении изопропанола в воде, м<sup>2</sup>/с;  $D_{21}$  – коэффициент диффузии при бесконечном разбавлении воды в изопропиловом спирте, м<sup>2</sup>/с.

С помощью уравнения (2.5), которое приведено в части 2.2 диссертационной работы, для каждого слоя рассчитывается новое значение концентрации. Затем с помощью калибровочной кривой (Приложение 5, Рисунок 5-1) и уравнения (4.16) рассчитывается масса изопропилового спирта внутри слоя:

$$m_j^{i+1} = C_j^{i+1} * \rho_j^{i+1} * V_j, \quad (4.16)$$

где  $\rho_j^{i+1}$  – плотность раствора изопропилового спирта, находящегося в слое  $j$  в момент времени  $i+1$ ;  $C_j^{i+1}$  – концентрация изопропилового спирта, находящегося в слое  $j$  в момент времени  $i+1$ , масс.%;  $m_j^i$  – масса изопропилового спирта, находящегося в слое  $j$  в момент времени  $i+1$ , г.

После того, как произведен расчет концентрации и массы спирта для всех слоев частицы, используя формулу (4.17) и (4.18), рассчитывается суммарная масса изопропилового спирта, находящегося внутри частицы, и концентрация раствора, находящегося в свободном сечении емкости для замены растворителя.

$$M^{i+1} = \sum_{j=0}^{j=n} m_j^{i+1} \quad (4.17)$$

$$C_{\text{апп}}^{i+1} = \frac{C_{\text{апп}}^i * \rho_{\text{апп}}^i * l * \sum_{j=0}^{j=n} V_j - (M^{i+1} - M^0)}{\rho_{\text{апп}}^i * l * \sum_{j=0}^{j=n} V_j}, \quad (4.18)$$

где  $M^{i+1}$  – масса изопропилового спирта, находящегося внутри частицы в момент времени  $i+1$ , г;  $C_{\text{апп}}^{i+1}$  – концентрация раствора, находящегося в свободном сечении емкости замены растворителя в момент времени  $i+1$ , масс.%;  $\rho_{\text{апп}}^i$  – плотность смеси «изопропанол – вода», находящейся в свободном сечении аппарата, кг/м<sup>3</sup>;  $l$  – массовое соотношение растворителя в емкостях к частицам геля, масс./масс.

Используя формулу (4.19), проверяют сходимость расчета.

$$\left| \frac{C_{\text{апп}}^{i+1} - C_{\text{апп}}^i}{C_{\text{апп}}^i} \right| * 100\% < \varepsilon \quad (4.19)$$

При выполнении условия расчет оканчивается, и в качестве выходных параметров выводятся графики зависимости концентрации растворителя, находящегося в свободном сечении емкости для замены растворителя, от времени процесса. При невыполнении условия окончания вычислений вышеуказанные вычисления проводятся для следующего момента времени. Аналогичные расчеты времени процесса замены растворителя проводят для каждой из емкостей (ступеней) замены растворителя. Максимальное рассчитанное значение времени

достижения равновесия в системе выбирают в качестве времени одной ступени замены растворителя.

Далее по формуле (4.20) рассчитывается время, затрачиваемое на одну ступень замены растворителя, исходя из времени самой долгой ступени замены растворителя и времени обслуживания одной емкости после достижения равновесия в 10 мин. (слитие раствора спирта из емкости, разведение его до необходимой концентрации, вливание в предыдущую емкость, перемещение частиц в следующую емкость):

$$t = (t_{\text{обслуж}} \cdot n) + t_{\text{равн}}, \quad (4.20)$$

где  $t$  – время одной стадии замены растворителя, час;  $t_{\text{равн}}$  – максимальное время достижения равновесия в процессе замены растворителя, час;  $t_{\text{обслуж}}$  – время обслуживания каждого аппарата между циклами ступенчатой замены растворителя, час.

По формуле (4.21) рассчитывается объем частиц, в которых необходимо провести ступень замены растворителя за время  $t$  для достижения заданной производительности, при условии рабочей смены длительностью в 12 часов.

$$V_{\text{частиц}} = \frac{V_{\text{сут}} \cdot t}{t_{\text{смены}}}, \quad (4.21)$$

где  $V_{\text{частиц}}$  – объем частиц, который необходимо получать за одну ступень замены растворителя, л.

Используя калибровочную кривую (Приложение 5, Рисунок 5-1) и формулы (4.22) – (4.23) рассчитывается объем емкостей, в которых будет проводиться процесс ступенчатой замены растворителя.

$$m_{\text{част}i} = \rho_{\text{част}i} \cdot V_{\text{частиц}} \cdot (1 - \text{усадка}_i^k) \quad (4.22)$$

$$V_{\text{емк}i} = \frac{m_{\text{част}i} \cdot (l + 1)}{\rho_{\text{емк}i} \cdot \omega}, \quad (4.23)$$

где  $m_{\text{част}i}$  – масса частиц геля хитозана, кг;  $\rho_{\text{част}i}$  – плотность частиц геля хитозана, г/см<sup>3</sup>;  $\rho_{\text{емк}i}$  – плотность раствора спирта в емкости для замены растворителя, г/см<sup>3</sup>;  $m_{\text{част}i}$  – масса частиц в емкостях для замены растворителя, г;  $V_{\text{емк}i}$  – объем емкости

для замены растворителя, см<sup>3</sup>; усадка<sub>*i*</sub><sup>*k*</sup> – суммарная усадка частиц хитозанового геля, об.%.

Суммарная усадка частиц геля хитозана определяется на основе эмпирических данных, полученных при разном шаге ступенчатой замены растворителя. Усадка на каждом шаге рассчитывается как отношение суммарной усадки частиц геля к количеству ступеней замены растворителя.

Была построена зависимость стоимости емкости для замены растворителя от ее объема, с помощью которой была найдена стоимость емкости с максимальным объемом (Рисунок 4.23).

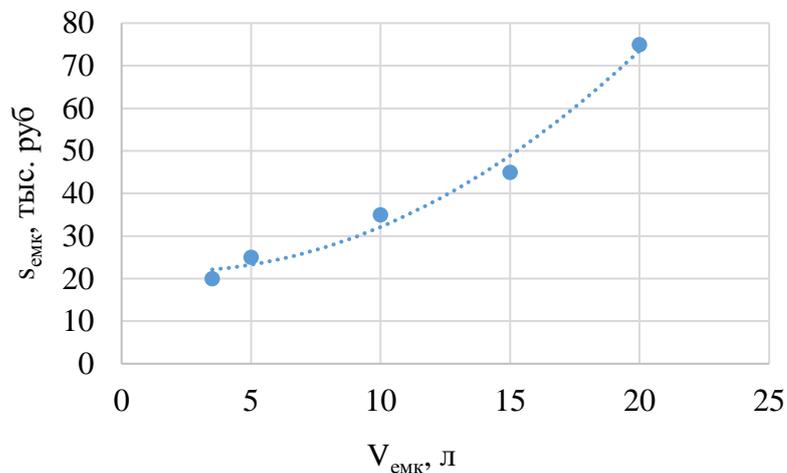


Рисунок 4.23 – Зависимость себестоимости емкости для замены растворителя от ее объема

По формулам (4.24) и (4.25) вычисляются массы использованного спирта из *i+1* емкостей и воды для их разбавления до необходимой концентрации.

$$m_i^{\text{ИПС}} = \frac{C_i^{\text{H}}}{C_{i+1}^{\text{K}}} \cdot l \cdot m_{\text{част}i} \quad (4.24)$$

$$m_i^{\text{H}_2\text{O}} = l \cdot m_{\text{част}i} - m_i^{\text{ИПС}}, \quad (4.25)$$

где  $m_i^{\text{ИПС}}$  – масса раствора спирта из следующей емкости, кг;  $m_i^{\text{H}_2\text{O}}$  – масса воды для разбавления раствора изопропилового спирта, кг.

По формуле (4.26) рассчитывается масса изопропилового спирта, добавляемая в последнюю емкость каскада.

$$m_{\text{к}}^{\text{ИПС}} = m_{\text{част}_{-1}} \cdot l, \quad (4.26)$$

где  $m_{\text{част-1}}$  – масса частиц в последней емкости каскада, кг;  $m_{\text{к}}^{\text{ИПС}}$  – масса изопрпилового спирта, добавляемая в последнюю емкость каскада, кг.

По формулам (4.27) – (4.28) рассчитываются общие затраты изопрпанола на ступенчатую замену растворителя в частицах хитозановых гелей.

$$m_{\text{треб}}^{\text{ИПС}} = \frac{C_{\text{треб}} - C_{\text{к}}^{\text{к}}}{C_{\text{исх}} - C_{\text{треб}}} \cdot m_{\text{част-1}} \quad (4.27)$$

$$m_{\text{ИПС}} = \frac{V_{\text{сут}}}{V_{\text{частиц}}} \cdot (m_{\text{к}}^{\text{ИПС}} + m_{\text{треб}}^{\text{ИПС}}), \quad (4.28)$$

где  $C_{\text{треб}}$  – концентрация изопрпилового спирта, необходимая для проведения сверхкритической сушки, масс.%;  $C_{\text{исх}}$  – концентрация в исходном растворе изопрпилового спирта, масс.%;  $C_{\text{к}}^{\text{к}}$  – равновесная концентрация спирта в последней емкости каскада, масс.%;  $m_{\text{треб}}^{\text{ИПС}}$  – масса спирта, необходимая для достижения требуемой концентрации изопрпилового спирта, кг;  $m_{\text{ИПС}}$  – расход изопрпилового спирта, кг/сутки.

По формулам (4.29) – (4.33) рассчитываются массы затраченных реагентов в сутки:

$$V_{\text{хит}} = \frac{V_{\text{сут}}}{(1 - \text{усадка}^k/100)} \quad (4.29)$$

$$m_{\text{хит}} = V_{\text{хит}} \cdot \rho_{\text{хит}} \cdot \omega_{\text{хит}} \quad (4.30)$$

$$m_{\text{к-та}} = \frac{m_{\text{хит}} \cdot \omega_{\text{к-та}}}{\rho_{\text{к-та}}} \cdot C_{\text{к-та}} \cdot M_{\text{к-та}} \quad (4.31)$$

$$m_{\text{NaOH}} = \frac{4 \cdot m_{\text{хит}}}{\rho_{\text{NaOH}}} \cdot C_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{NaOH}} \quad (4.32)$$

$$m_{\text{CO}_2} = m_{\text{апп CO}_2} \cdot \frac{t_{\text{смены}}}{t_{\text{сушки}}}, \quad (4.33)$$

где  $V_{\text{хит}}$  – расход хитозана, л/сутки;  $\text{усадка}^k$  – ссуммарная усадка частиц хитозанового геля, об.%;  $m_{\text{хит}}$ ,  $m_{\text{к-та}}$ ,  $m_{\text{NaOH}}$ ,  $m_{\text{CO}_2}$  – массы хитозана, кислоты, гидроксида натрия и диоксида углерода, затрачивающихся в сутки, кг;  $\omega_{\text{хит}}$ ,  $\omega_{\text{к-та}}$  – массовые доли хитозана и кислоты в их растворах;  $\rho_{\text{хит}}$ ,  $\rho_{\text{к-та}}$  – плотности растворов хитозана и кислоты, кг/л;  $C_{\text{к-та}}$ ,  $C_{\text{NaOH}}$  – концентрация раствора кислоты

и гидроксида натрия, моль/л;  $M_{\text{к-та}}$ ,  $M_{\text{NaOH}}$  – молярные массы уксусной кислоты и гидроксида натрия, кг/моль.

Себестоимость одного литра полученных частиц рассчитывается по формулам:

$$S_{\text{сырье}} = m_{\text{хит}} \cdot S_{\text{хит}} + m_{\text{к-та}} \cdot S_{\text{к-та}} + m_{\text{NaOH}} \cdot S_{\text{NaOH}} + m_{\text{ИПС}} \cdot S_{\text{ИПС}} + m_{\text{CO}_2} \cdot S_{\text{CO}_2} \quad (4.34)$$

$$S_{\text{амортизация}} = \frac{f \cdot S_{\text{емк}}}{t_{\text{аморт емк}}} + \frac{S_{\text{апп}}}{t_{\text{аморт апп}}} \quad (4.35)$$

$$S_{\text{обслуживание}} = 3 \cdot r_{\text{раб}} \quad (4.36)$$

$$S_{\text{электроэнергия}} = t_{\text{смены}} \cdot P_{\text{апп}} \cdot S_{\text{электр}} \quad (4.37)$$

$$s = \frac{S_{\text{сырье}} + S_{\text{амортизация}} + S_{\text{обслуживание}} + S_{\text{электроэнергия}}}{V_{\text{сут}}} \quad (4.38)$$

где  $S_{\text{сырье}}$  – стоимость затрат на сырье;  $S_{\text{обслуживание}}$  – стоимость затрат на обслуживание, руб.;  $S_{\text{электроэнергия}}$  – стоимость затрат на электроэнергию, руб.;  $S_{\text{амортизация}}$  – стоимость затрат на амортизацию, руб.;  $s$  – себестоимость одного литра полученных частиц, руб/л;  $S_{\text{хит}}$ ,  $S_{\text{к-та}}$ ,  $S_{\text{NaOH}}$ ,  $S_{\text{ИПС}}$ ,  $S_{\text{CO}_2}$  – стоимость хитозана, уксусной кислоты, гидроксида натрия, изопропилового спирта и углекислого газа, руб/кг;  $t_{\text{аморт емк}}$ ,  $t_{\text{аморт апп}}$  – время амортизации емкости для замены растворителя и аппарата сверхкритической сушки, сут;  $r_{\text{раб}}$  – заработная плата аппаратчиков, руб/сут.

Аналогичным образом рассчитываются все варианты технологических схем с варьированием количества емкостей для замены растворителя и массовым соотношением растворителя к частицам геля. После расчета проводится оптимизация себестоимости частиц хитозановых аэрогелей методом сканирования, и программный модуль в качестве выходных параметров выводит минимальную себестоимость, соответствующие ей технологическую схему и параметры процесса получения частиц хитозановых аэрогелей.

*Пользовательский интерфейс программного модуля*

Для облегчения взаимодействия пользователей с программным модулем был разработан пользовательский интерфейс, включающий в себя несколько вкладок: «Входные данные», «Расчет» и «технологическая схема процесса».

На вкладке «Входные данные» пользователь задает начальные параметры программы: цены реагентов и электроэнергии, производительность, концентрацию спирта в частицах для успешного проведения процесса сверхкритической сушки, а также концентрацию реагентов для получения частиц аэрогеля на основе хитозана (Рисунок 4.24).

Параметры сверхкритической сушки:		Цена сырья и электроэнергии:	
Производительность, л/день	5	Хитозан, руб/кг	2200
Концентрация спирта в частицах, %	96	Уксусная кислота, руб/кг	320
Концентрация реагентов:		Гидроксид натрия, руб/кг	250
Концентрация хитозана, масс.%	2	Изопропанол, руб/кг	230
Концентрация уксусной к-ты, М	0.1	Углекислый газ, руб/кг	30
Концентрация NaOH, М	1	Электроэнергия, руб/кВт*ч	7
Концентрация спирта, масс.%	99.8		

Рисунок 4.24 – Внешний вид вкладки «Входные данные»

После введения всех параметров при нажатии на кнопку «расчет параметров», расположенную на вкладке «Расчет», программный модуль выполняет алгоритм, описанный выше, и в текстовые ячейки на вкладки выводятся значения минимальной стоимости литра частиц, оптимальное количество шагов замены растворителя, оптимального массового соотношения растворителя к частицам и суточные материальные затраты на получение частиц аэрогеля на основе хитозана (Рисунок 4.25).

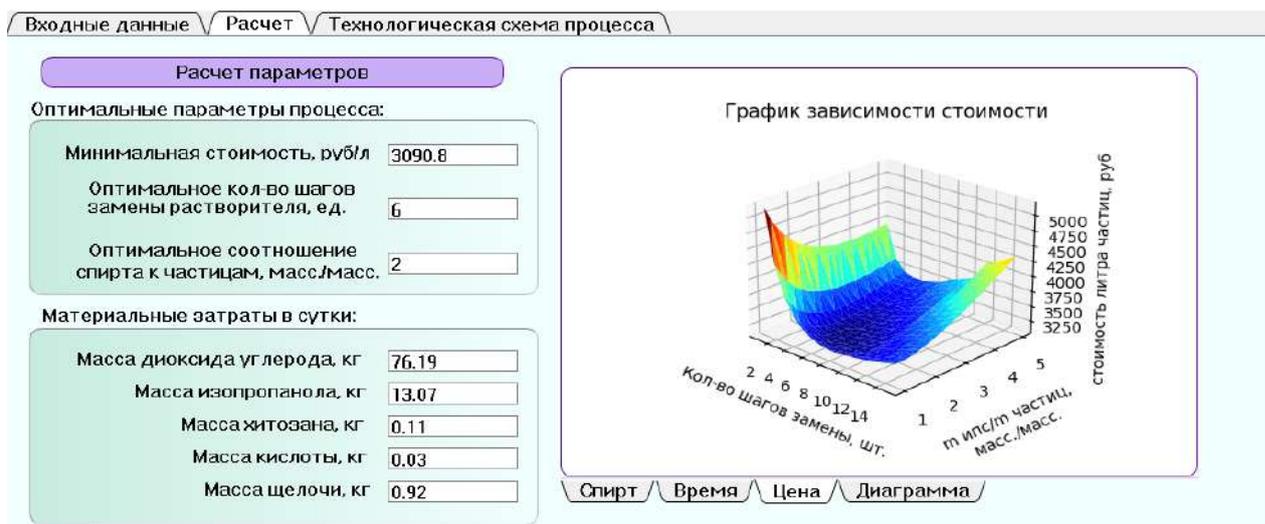


Рисунок 4.25 – Внешний вид вкладки «Расчет»

После этого для параметров с минимальной себестоимостью на вкладке «Технологическая схема процесса» выводится технологическая схема с обозначением количества емкостей для замены, реактора сверхкритической сушки и основных материальных потоков (Рисунок 4.31).



Рисунок 4.26 – Внешний вид вкладки «технологическая схема процесса»

Кроме того, на вкладке «Расчет» выводятся графики зависимости стоимости литра частиц, материальных затрат спирта в сутки, времени одной стадии замены растворителя от варьируемого количества шагов для замены и массового соотношения растворителя к частицам, а также диаграмма ценообразования себестоимости получаемых частиц аэрогеля на основе хитозана (Рисунок 4.27).

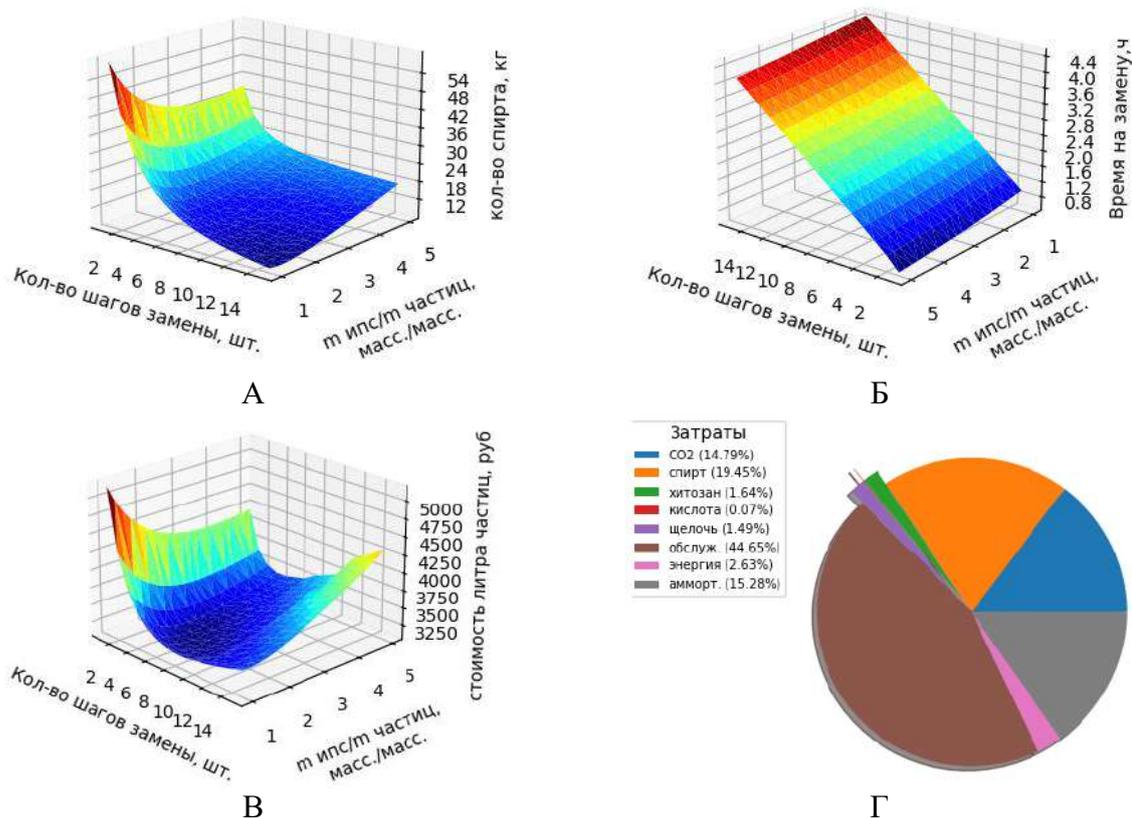


Рисунок 4.27 – Графики и диаграмма, выводящиеся на вкладке «Расчет»; А – содержимое вкладки «Спирт»; Б – содержимое вкладки «Время»; В – содержимое вкладки «Цена»; Г – содержимое вкладки «Диаграмма»

После вывода результатов возможно изменение начальных параметров процесса и запуск повторных расчетов.

#### 4.3.2 Результаты расчета процессов для получения частиц хитозановых аэрогелей. Концептуальный дизайн технологической схемы.

##### Экономические расчеты

Были проведены расчеты исходя из различной производительности процесса с использованием разработанного программного модуля по подбору параметров процессов для получения частиц хитозановых аэрогелей (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Результаты расчетов с использованием разработанного программного модуля

П, л/день	Количество ступеней замены растворителя, шт.	Соотношение «растворитель – частицы геля», масс./масс.	s, руб/л	Диаграмма зависимости себестоимости	Технологическая схема процесса получения частиц аэрогеля
2	4	2.4	5753.0		
4	6	2	3554.0		

Продолжение таблицы 4.4

П, л/день	Количество ступеней замены растворителя, шт.	Соотношение «растворитель – частицы геля», масс./масс.	s, руб/л	Диаграмма зависимости себестоимости	Технологическая схема процесса получения частиц аэрогеля
7	8	1.8	2555.1	<p>стоимость литра частиц, руб</p> <p>Кол-во шагов замены, шт</p> <p>м.ипс/м.масс.</p>	<p>Укс. к-та 0,16кг Хитозан 0,05кг Вода 7,62кг NaOH 1,24 кг Хитозан 2,33кг</p> <p>Вода 1,83кг Вода 1,12кг Вода 0,8кг Вода 0,6кг Вода 0,45кг Вода 0,33кг Вода 0,22кг Спирт 3,51кг Спирт 1,45кг</p> <p>Спирт 2,77кг Спирт 3,35кг Спирт 3,52кг Спирт 3,56кг Спирт 3,54кг Спирт 3,49кг Спирт 3,42кг Спирт 1,47 кг</p> <p>Спирт 4,23кг Спирт 1,46кг Спирт 0,84кг Спирт 0,59кг Спирт 0,47кг Спирт 0,39кг Спирт 0,29кг</p> <p>7л CO2 106,67кг 8ч</p>
10	9	1.6	2134.6	<p>стоимость литра частиц, руб</p> <p>Кол-во шагов замены, шт</p> <p>м.ипс/м.масс.</p>	<p>Укс. к-та 0,07кг Хитозан 0,22кг Вода 10,89кг NaOH 1,78 кг Хитозан 3,33кг</p> <p>Вода 2,21кг Вода 1,32кг Вода 0,93кг Вода 0,7кг Вода 0,52кг Вода 0,37кг Вода 0,24кг Вода 0,21кг Спирт 4,43кг Спирт 2,07кг</p> <p>Спирт 3,64кг Спирт 4,37кг Спирт 4,58кг Спирт 4,63кг Спирт 4,61кг Спирт 4,55кг Спирт 4,48кг Спирт 4,37кг Спирт 2,1 кг</p> <p>Спирт 5,38кг Спирт 1,74кг Спирт 0,96кг Спирт 0,67кг Спирт 0,52кг Спирт 0,44кг Спирт 0,38кг Спирт 0,33кг Спирт 0,3кг</p> <p>10л CO2 152,38кг 8ч</p>

Продолжение таблицы 4.4

П, л/день	Количество ступеней замены растворителя, шт.	Соотношение «растворитель – частицы геля», масс./масс.	s, руб/л	Диаграмма зависимости себестоимости	Технологическая схема процесса получения частиц аэрогеля
15	10	1.6	1810.8		
25	10	1.6	1585.2		

В ходе проведения вычислительных экспериментов были построены гистограммы оптимального количества ступеней для замены растворителя и массового соотношения растворителя к частицам от заданной производительности процесса (Рисунок 4.28)

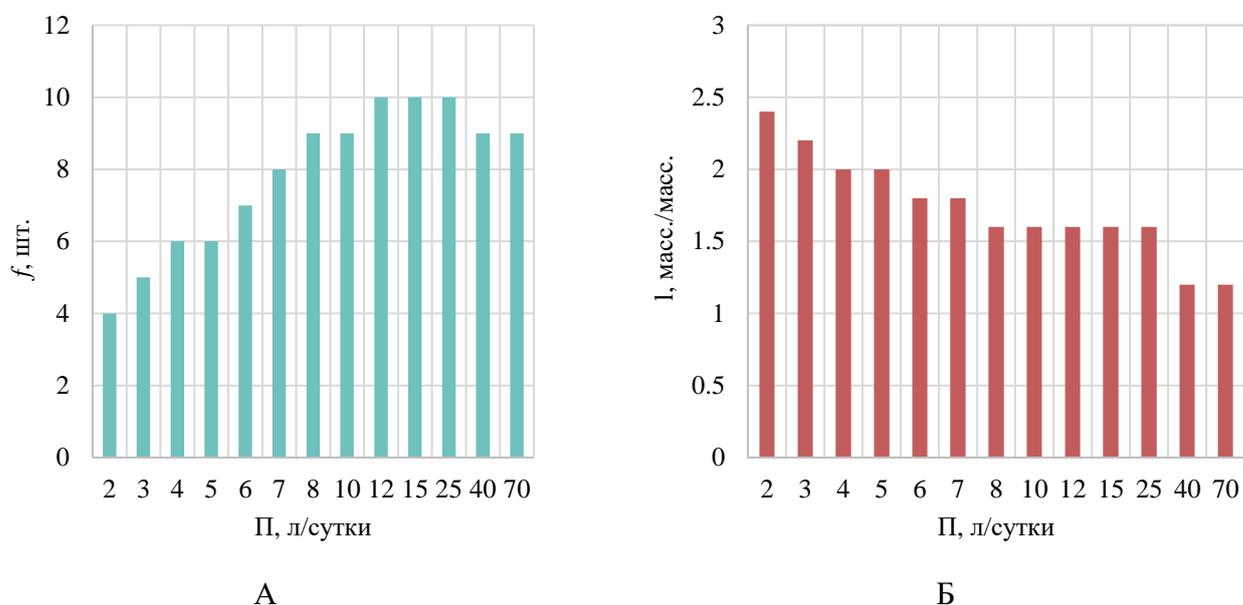


Рисунок 4.28 – Гистограммы: А – гистограмма оптимального количества ступеней для замены растворителя от производительности; Б – гистограмма оптимального массового соотношения растворителя к частицам от производительности

На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что с увеличением производительности количество ступеней для замены растворителя увеличивается, достигая своего максимума при 12 л/сутки, после чего выходит на плато, а на 40 л/сутки начинает плавно уменьшаться. Это связано с тем, что при малых объемах производства выгодно использовать большое количество ступеней с емкостями малого объема, однако с увеличением производительности объем этих емкостей увеличивается, что приводит к значительному увеличению их стоимости и, как следствие, увеличению величины амортизации. Поэтому при производительности свыше 25 л/сутки с точки зрения экономии выгоднее уменьшить количество ступеней замены растворителя в порах частиц хитозанового геля и емкостей для проведения данного процесса.

Кроме того, при увеличении производительности наблюдается уменьшение оптимального массового соотношения растворителя к частицам. Данный параметр

напрямую влияет на количество затраченного спирта и кинетику процесса ступенчатой замены растворителя. При повышении производительности процесс выгоднее вести при меньших соотношениях «растворитель : частицы» и большем количестве ступеней замены растворителя с точки зрения ресурсосбережения, поскольку количество затраченного изопропанола сокращается из-за его рекуперации.

Был построен график зависимости себестоимости одного литра получаемых частиц аэрогеля на основе хитозана от производительности (Рисунок 4.29).

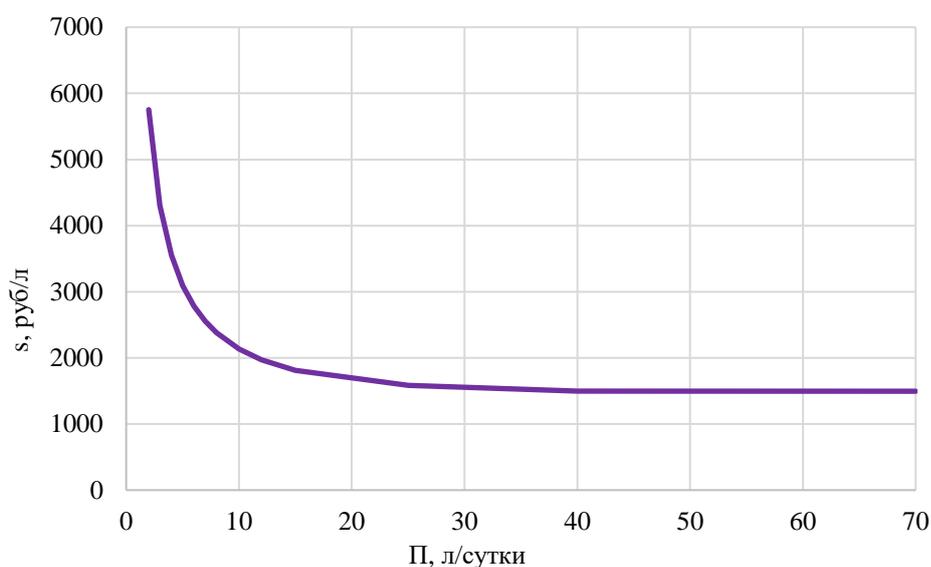


Рисунок 4.29 – Зависимость себестоимости литра полученных частиц аэрогеля на основе хитозана от производительности

При увеличении производительности себестоимость получаемых частиц хитозановых аэрогелей уменьшается, при этом после 25 л/сутки себестоимость выходит на плато и меняется незначительно. Это объясняется невозможностью дальнейшего увеличения количества ступеней для замены растворителя из-за экспоненциального увеличения объема емкостей для проведения данного процесса. С увеличением объема емкостей для ступенчатой замены растворителя увеличивается их стоимость, в результате чего становится экономически выгоднее уменьшить их число.

Для оценки влияния вклада затрат (затраты на сырье, обслуживание, энергию и амортизацию) в величину себестоимости были построены зависимости вклада этих затрат от заданной производительности (Рисунок 4.30).

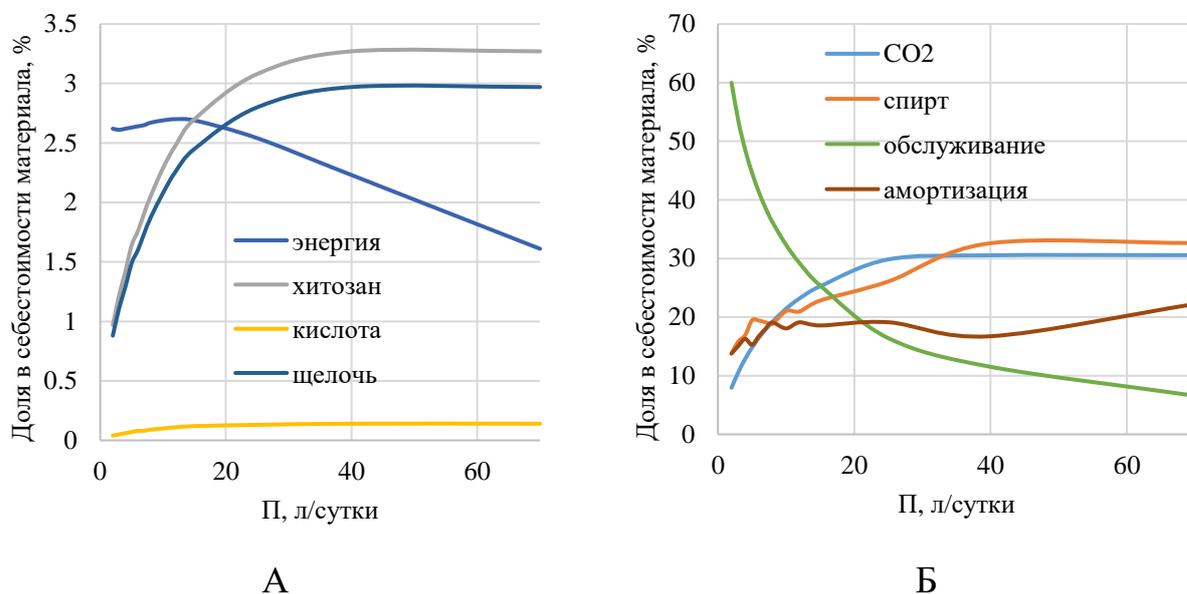


Рисунок 4.30 – Вклад затрат в себестоимость продукции в зависимости от производительности:

А – вклад основных затрат в себестоимость материала; Б – вклад вспомогательных затрат в себестоимость материала

Затраты на обслуживание являются постоянным фиксированным значением и составляют заработную плату трех работников за смену (по одному работнику на каждую стадию процесса получения частиц хитозанового аэрогеля). При увеличении производительности в сутки вклад затрат на обслуживание снижается, так как общее количество произведенного материала работниками в сутки увеличивается.

Затраты на хитозан, кислоту, щелочь и углекислый газ увеличиваются пропорционально с увеличением производительности (для получения 1 л частиц будет необходимо одинаковое количество реагентов, вне зависимости от производительности) из-за уменьшения общей себестоимости материала при увеличении производительности. Однако при выходе себестоимости на плато вклады затрат на вышеуказанные реагенты перестают изменяться и принимают постоянное значение.

Вклад затрат на изопропиловый спирт в себестоимость увеличивается с ростом производительности, однако медленнее, чем остальные расходы на сырье, так как при увеличении производительности выгоднее увеличивать количество ступеней и емкостей в процессе замены растворителя для повторного использования изопропанола. В связи с нецелесообразностью увеличения количества емкостей для замены растворителя при больших производительностях при производительности больше 25 л/сутки наблюдается быстрый рост вклада затрат на изопропиловый спирт в себестоимость, аналогичный озвученным выше реагентам.

Вклад затрат на амортизацию является постоянной величиной, за исключением незначительных колебаний. Эти колебания связаны с оптимизацией количества ступеней для замены растворителя и объема емкостей. Однако при увеличении производительности увеличиваются стоимости аппарата для сверхкритической сушки и емкостей для замены растворителя, поскольку их объемы растут. Поэтому наблюдается увеличение вклада затрат на амортизацию в общую себестоимость материала.

Доля затрат на электроэнергию уменьшается с увеличением производительности, так как аппараты высокого давления с большим объемом являются более энергоэффективными.

Таким образом, в результате данной части диссертационной работы был разработан программный модуль, который включает в себя математическую модель для расчета кинетики ступенчатой замены растворителя внутри частиц хитозанового геля, алгоритм для расчета материального баланса данного процесса замены растворителя, экономический расчет процесса получения частиц хитозановых аэрогелей и концептуальный дизайн технологической схемы с точки зрения ресурсосбережения и экономической выгоды процесса получения частиц хитозановых аэрогелей. Разработанный программный модуль осуществляет концептуальный дизайн технологической схемы, рассчитывает материальные затраты процесса получения частиц хитозановых аэрогелей и себестоимость материала в зависимости от требуемой производительности для конкретного

пользователя. Данный программный модуль может быть использован в рамках обучения студентов, наработки лабораторных партий частиц хитозановых аэрогелей и предварительного проектирования пилотного производства частиц хитозановых аэрогелей.

#### **Выводы по главе 4**

Проведено математическое моделирование процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. Осуществлен подбор виртуальной геометрии приемной емкости, обеспечивающей равномерную гидродинамику потока жидкости в приемной емкости, обладающей минимальным количеством застойных зон и зон рециркуляции. Были подобраны характеристики питающей трубки и расхода среды через приемную емкость при формировании частиц геля хитозана. На основе результатов математического моделирования был определен расход щелочного раствора в приемной емкости, обеспечивающий минимизацию зон возвратных течений, а также унос сформировавшихся частиц геля хитозана. Полученные результаты математического моделирования были использованы в рамках сборки физической модели пилотной установки для проведения процесса получения частиц геля хитозана. Разработанная установка повторяет виртуальную геометрию и демонстрирует эффективность. Рекуперация раствора щелочи позволяет уменьшить его затраты на более длительных промежутках времени, что позволяет снизить ресурсозатратность процесса.

Разработан алгоритм и программный модуль, позволяющие рассчитывать материальный баланс ступенчатой замены растворителя в порах хитозанового геля на изопропанол с учетом рекуперации изопропанола. Разработанный программный модуль позволяет сократить затраты на проведение стадии ступенчатой замены растворителя и подобрать необходимый режим. Разработка данного подхода, в частности, алгоритма для расчета материального баланса при осуществлении этапа ступенчатой замены растворителя, создает перспективу для осуществления

ресурсосбережения в рамках процесса получения частиц хитозановых аэрогелей как на лабораторном, так и на промышленном уровне. Таким образом, создание данного алгоритма является важным этапом для осуществления практических исследований данного процесса на полупромышленном и промышленном уровнях.

Разработан программный модуль, который включает в себя математическую модель для расчета кинетики ступенчатой замены растворителя внутри частиц хитозанового геля, алгоритм для расчета материального баланса данного процесса замены растворителя, экономический расчет процесса получения частиц хитозановых аэрогелей и концептуальный дизайн технологической схемы с точки зрения ресурсосбережения и экономической выгоды. Разработанный программный модуль осуществляет концептуальный дизайн технологической схемы, рассчитывает материальные затраты процесса получения частиц хитозановых аэрогелей и себестоимость материала в зависимости от требуемой производительности для конкретного пользователя. Данный программный модуль может быть использован в рамках обучения студентов, наработки лабораторных партий частиц хитозановых аэрогелей и предварительного проектирования пилотного производства частиц хитозановых аэрогелей.

## Заключение

1. Проведен комплекс экспериментальных исследований по получению частиц хитозановых аэрогелей при варьировании основных параметров процесса. В рамках работ было проведено исследование процесса получения частиц хитозановых аэрогелей капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом. Были проведены обширные аналитические исследования полученных образцов, в результате анализа которых были выявлены основные зависимости характеристик получаемых материалов от параметров процесса их получения. Определены параметры процессов, при которых получают наиболее перспективные материалы.

2. Проведены теоретические и экспериментальные исследования процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей путем адсорбции на этапе замены растворителя и сверхкритической адсорбцией при варьировании параметров процесса. Разработаны методики процессов получения композиций «частицы хитозановых аэрогелей – гидрохлорид лидокаина» и «частицы хитозановых аэрогелей – эритромицин» с заданной концентрацией, которая соответствует терапевтической. Проведено математическое описание процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций в частицы хитозановых аэрогелей.

3. Доказана эффективность применения частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей в качестве местных гемостатических средств для остановки массивных венозных и артериальных кровотечений, при хирургических операциях и повреждениях кожных покровов на лабораторных животных (свиньях).

4. Развита математическая модель процесса получения частиц хитозановых аэрогелей, а именно: подобрана виртуальная геометрия приемной емкости для проведения процесса гелеобразования частиц хитозановых аэрогелей, которая обеспечивает эффективность процесса и равномерную гидродинамику, подобраны расходы щелочи и характеристики питающей трубки модели приемной емкости исходя из гидродинамики потока.

5. Разработан алгоритм для расчета процесса замены растворителя в порах частиц хитозановых аэрогелей с учетом ресурсосбережения процесса. Разработан программный модуль, позволяющий осуществлять концептуальный дизайн технологической схемы процесса получения частиц хитозановых аэрогелей исходя из производительности и экономической эффективности процесса.

6. Проведен экономический расчет процессов получения частиц хитозановых аэрогелей для лабораторной установки и полупромышленного производства.

Данная диссертационная работа рекомендуется для изучения и дальнейшего использования результатов в университетах и российских предприятиях, занимающихся производством медицинских изделий. Данная диссертационная работа может быть использована для расширения областей применения данных материалов и масштабирования технологий их получения на промышленный уровень производства.

**Список сокращений и условных обозначений**

АФС	Активная фармацевтическая субстанция
БДХ	Баррет-Джойнер-Халенда
БЭТ	Брунауэр-Эммет-Теллер
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ИПС	Изопропиловый спирт
МГС	Местное гемостатическое средство
ПФЭ	Полный факторный эксперимент
СКА	Сверхкритическая адсорбция
CFD	вычислительная гидродинамика (Computational Fluid Dynamics modeling)

### Список литературы

1. Кафаров, В. В. Системный анализ процессов химической технологии: Применение метода нечетких множеств : монография / В. В. Кафаров, И. Н. Дорохов, Е. П. Марков. – Москва : Издательство «Наука», 1986. – 359 с.
2. Дорохов, И. Н. Системный анализ процессов химической технологии: Экспертные системы для совершенствования промышленных процессов гетерогенного катализа / И. Н. Дорохов, В. В. Кафаров. – Москва : Издательство «Наука», 1989. – 376 с.
3. Глебов, М. Б. Моделирование нанопроцессов в химической технологии, фармацевтике и биотехнологии : учебное пособие / М. Б. Глебов, В. А. Налетов. – Москва : РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2020. – 85 с.
4. Мешалкин, В. П. Экспертные системы в химической технологии. Основы теории, опыт разработки и применения / В. П. Мешалкин. – Москва : Химия, 1995. – 368 с.
5. Aerogels Handbook / M. A. Aegerter, M. Andre, N. Leventis, M. M. Koebel. – New York : Springer Science & Business Media, 2011. – 931 p. – Direct text.
6. Kistler, S. S. Coherent Expanded Aerogels and Jellies / S. S. Kistler // Nature. – 1931. – Vol. 127. – № 3211. – P. 741–741.
7. Меньшутина, Н. В. Аэрогели – новые наноструктурированные материалы: получение, свойства и биомедицинское применение : учебное пособие / Н. В. Меньшутина, И. В. Смирнова, П. А. Гуриков. – : Российский химико-технологический ун-т им. Д. И. Менделеева : М-во образования и науки Российской Федерации, Российский химико-технологический ун-т им. Д. И. Менделеева (РХТУ им. Д. И. Менделеева), 2012. – 59 с.
8. Biopolymer Aerogels and Foams: Chemistry, Properties and Applications / S. Zhao, W. Malfait, N. Guerrero-Alburquerque [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. – 2018. – Vol. 57. – P. 2–31.

9. Wei, S. Synthesis of chitosan aerogels as promising carriers for drug delivery: A review / S. Wei, C. Yern Chee, C. H. Chuah // *Carbohydrate Polymers*. – 2019. – Vol. 231. – P. 115744.
10. Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications / P. Bakshia, D. Selvakumara, K. Kadirvelub, N. S. Kumara // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2019. – Vol. 150. – P. 1072–1083.
11. Nwe, N. Chitin and Chitosan from Terrestrial Organisms / N. Nwe, T. Furuike, H. Tamura // *Chitin, Chitosan, Oligosaccharides and Their Derivatives: Biological Activities and Applications*. – 2010. – P. 3–10.
12. El-Aidie, S. A Review on Chitosan: Ecofriendly Multiple Potential Applications in the Food Industry / S. El-Aidie // *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*. – 2018. – Vol. 1. – № 1. – P. 1–14.
13. A.E. Abdellatef, M. Chitosan Is the Ideal Resource for Plant Disease Management under Sustainable Agriculture / M. A.E. Abdellatef, E. Elagamey, S. M. Kamel. – Direct text // *Biochemistry* / ed. B. Kumar. – IntechOpen. – 2023. – Vol. 45. – P. 3–23. – Direct text.
14. Chitosan-based smart hybrid materials: a physico-chemical perspective / G. Cavallaro, S. Micciulla, L. Chiappisi, G. Lazzara // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 594–611.
15. Insights into recent advances of chitosan-based adsorbents for sustainable removal of heavy metals and anions / A. M. Omer, R. Dey, A. S. Eltaweil [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2022. – Vol. 15. – № 2. – P. 103543.
16. Desbrières, J. Chitosan for wastewater treatment / J. Desbrières, E. Guibal // *Polymer International*. – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 7–14.
17. Chitosan-Based Hemostatic Hydrogels: The Concept, Mechanism, Application, and Prospects / P. Fan, Y. Zeng, D. Zaldivar-Silva [et al.] // *Molecules (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 28. – № 3. – P. 1473.
18. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications / Z. Hu, D.-Y. Zhang, S.-T. Lu [et al.] // *Marine Drugs*. – 2018. – Vol. 16. – № 8. – P. 273.

19. Using absorbable chitosan hemostatic sponges as a promising surgical dressing / X. Huang, Y. Sun, J. Nie [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2015. – Vol. 75. – P. 322–329.
20. Chemistry of Chitosan Aerogels: Three-Dimensional Pore Control for Tailored Applications / S. Takeshita, S. Zhao, W. J. Malfait, M. M. Koebel // *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*. – 2021. – Vol. 60. – № 18. – P. 9828–9851.
21. Chitosan-Based Aerogel Particles as Highly Effective Local Hemostatic Agents. Production Process and In Vivo Evaluations / D. Lovskaya, N. Menshutina, M. Mochalova [et al.] // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 2055.
22. Chitosan Aerogel Particles as Nasal Drug Delivery Systems / N. Menshutina, A. Majouga, A. Uvarova [et al.] // *Gels*. – 2022. – Vol. 8. – P. 796. – 2022. – Vol. 8. – № 12. – P. 796.
23. Chitin and chitosan based biopolymer derived electrode materials for supercapacitor applications: A critical review / R. Vinodh, Y. Sasikumar, H.-J. Kim [et al.] // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2021. – Vol. 104. – P. 155–171.
24. Facile Fabrication of Anisotropic Chitosan Aerogel with Hydrophobicity and Thermal Superinsulation for Advanced Thermal Management / W. Xiao, P. Wang, X. Song [et al.] // *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. – 2021. – Vol. 9. – № 28. – P. 9348–9357.
25. Application of supercritical gel drying method on fabrication of mechanically improved and biologically safe three-component scaffold composed of graphene oxide/chitosan/hydroxyapatite and characterization studies / P. Yılmaz, E. öztürk Er, S. Bakırdere [et al.] // *Journal of Materials Research and Technology*. – 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 5201–5216.
26. Ozdemir, E. Supercritical CO<sub>2</sub> processing of a chitosan-based scaffold: Can implantation of osteoblastic cells be enhanced? / E. Ozdemir, A. Sendemir-Urkmez, O. Yesil-Celiktas // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 75. – P. 120–127.
27. Pandey, R. Chemotherapeutic potential of alginate–chitosan microspheres as anti-tubercular drug carriers / R. Pandey, G. K. Khuller // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 53. – № 4. – P. 635–640.

28. Li, C. Green Fabrication and Release Mechanisms of pH-Sensitive Chitosan–Ibuprofen Aerogels for Controlled Transdermal Delivery of Ibuprofen / C. Li, K. Wang, D. Xie // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – Vol. 9. – P. 767923.
29. Drying Using Supercritical Fluid Technology as a Potential Method for Preparation of Chitosan Aerogel Microparticles / R. M. Obaidat, B. M. Tashtoush, M. F. Bayan [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 1235–1244.
30. A High Sensitive Electrochemical Avian Influenza Virus H7 Biosensor Based on CNTs/MoSx Aerogel / J. Tian, D. Wang, Y. Zheng, T. Jing // *International Journal of Electrochemical Science*. – 2017. – Vol. 12. – № 4. – P. 2658–2668.
31. Guastaferro, M. Polysaccharide-Based Aerogel Production for Biomedical Applications: A Comparative Review / M. Guastaferro, E. Reverchon, L. Baldino // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – № 7. – P. 1631.
32. Bioaerogels: Promising Nanostructured Materials in Fluid Management, Healing and Regeneration of Wounds / B. G. Bernardes, P. Del Gaudio, P. Alves [et al.] // *Molecules* (Basel, Switzerland). – 2021. – Vol. 26. – № 13. – P. 3834.
33. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования / Е. В. Будко, Д. А. Черникова, Л. М. Ямпольский, В. Я. Яцюк // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2019. – Т. 27. – № 2. – С. 274–285.
34. The performance of a fly-larva shell-derived chitosan sponge as an absorbable surgical hemostatic agent / R. Gu, W. Sun, H. Zhou [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 1270–1277.
35. Prilling and supercritical drying: A successful duo to produce core-shell polysaccharide aerogel beads for wound healing / F. De Cicco, P. Russo, E. Reverchon [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2016. – Vol. 147. – P. 482–489.
36. Design of Aerogels, Cryogels and Xerogels of Alginate: Effect of Molecular Weight, Gelation Conditions and Drying Method on Particles' Micromeritics / R. Rodríguez-Dorado, C. López-Iglesias, C. A. García-González [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 1049.

37. Compressed hybrid cotton aerogels for stopping liquid leakage / H. M. Duong, Z. K. Lim, T. X. Nguyen [et al.] // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2018. – Vol. 537. – P. 502–507.
38. Injectable antibacterial cellulose nanofiber/chitosan aerogel with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage / X. Fan, Y. Li, X. Li [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 154. – P. 1185–1193.
39. Cellulose Nanofibril Formulations Incorporating a Low-Molecular-Weight Alginate Oligosaccharide Modify Bacterial Biofilm Development / A. A. Jack, H. R. Nordli, L. C. Powell [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2019. – Vol. 20. – № 8. – P. 2953–2961.
40. Highly absorbent cellulose nanofibrils aerogels prepared by supercritical drying / C. Darpentigny, G. Nonglaton, J. Bras, B. Jean // *Carbohydrate Polymers*. – 2020. – Vol. 229. – P. 115560.
41. Superabsorbent alginate aerogels: Special Issue – 10th International Symposium on Supercritical Fluids / R. R. Mallepally, I. Bernard, M. A. Marin [et al.] // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2013. – Vol. 79. – P. 202–208.
42. Vancomycin-loaded chitosan aerogel particles for chronic wound applications / C. López-Iglesias, J. Barros, I. Ardao [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2019. – Vol. 204. – P. 223–231.
43. Alginate aerogels carrying calcium, zinc and silver cations for wound care: Fabrication and metal detection / S. P. Raman, C. Keil, P. Dieringer [et al.] // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 153. – P. 104545.
44. García-González, C. A. Polysaccharide-based aerogels — Promising biodegradable carriers for drug delivery systems / C. A. García-González, M. Alnaief, I. Smirnova // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 86. – № 4. – P. 1425–1438.
45. Gurikov, P. Amorphization of drugs by adsorptive precipitation from supercritical solutions: A review : SI: EMSF 2016 / P. Gurikov, I. Smirnova // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2018. – Vol. 132. – P. 105–125.
46. Review on the production of polysaccharide aerogel particles / K. Ganesan, T. Budtova, L. Ratke [et al.] // *Materials*. – 2018. – Vol. 11. – № 11. – P. 2144.

47. Porous chitosan microspheres for application as quick in vitro and in vivo hemostat / J. Li, X. Wu, Y. Wu [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. – 2017. – Vol. 77. – P. 411–419.
48. To the Issue of Methodology of Comparative Study of the Degree of Hemostatic Activity of Topical Hemostatic Agents / Kursk State Medical University, V. A. Lipatov, S. V. Lazarenko [et al.] // *Novosti Khirurgii*. – 2018. – Vol. 26. – № 1. – P. 81–95.
49. Topical hemostatic agents in surgical practice / M. Emilia, S. Luca, B. Francesca [et al.] // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2011. – Vol. 45. – № 3. – P. 305–311.
50. Howe, N. Obtaining rapid and effective hemostasis: Part I. Update and review of topical hemostatic agents / N. Howe, B. Cherpelis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69. – № 5. – P. 659.e1–659.e17.
51. Absorbable Hemostatic Aggregates / A. Y. Wang, J. Rafalko, M. MacDonald [et al.] // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. – 2017. – Vol. 3. – № 12. – P. 3675–3686.
52. Shi, W. Preparation of aerogel beads and microspheres based on chitosan and cellulose for drug delivery: A review / W. Shi, Y. C. Ching, C. H. Chuah // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2021. – Vol. 170. – P. 751–767.
53. Основы коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы / П. В. Кривошапкин, Е. Ф. Кривошапкина, Е. А. Назарова, В. В. Сталюгин. – Санкт-Петербург : Университет ИТМО, 2019. – 138 с.
54. Ko, E. Preparation of chitosan aerogel crosslinked in chemical and ionic ways by non-acid condition for wound dressing / E. Ko, H. Kim // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 164. – P. 2177–2185.
55. Novel alginate-chitosan aerogel fibres for potential wound healing applications / M. P. Batista, V. S. S. Gonçalves, F. B. Gaspar [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 156. – P. 773–782.
56. Polysaccharide-Based Aerogel Bead Production via Jet Cutting Method / I. Preibisch, P. Niemeyer, Y. Yusufoglu [et al.] // *Materials*. – 2018. – Vol. 11. – № 8. – P. 1287.

57. New Process (Jet Cutting Method) for the Production of Spherical Beads from Highly Viscous Polymer Solutions / U. Prüße, B. Fox, M. Kirchhoff [et al.] // *Chemical Engineering & Technology*. – 1998. – Vol. 21. – № 1. – P. 29–33.
58. Production of Spherical Beads by JetCutting / U. Prüße, J. Dalluhn, J. Breford, K.-D. Vorlop // *Chemical Engineering & Technology*. – 2000. – Vol. 23. – № 12. – P. 1105–1110.
59. Jet Cutting Technique for the Production of Chitosan Aerogel Microparticles Loaded with Vancomycin / C. López-Iglesias, J. Barros, I. Ardao [et al.] // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12. – P. 273.
60. Пажи, Д. Г. Распылители жидкостей / Д. Г. Пажи, В. С. Галустов. – Москва : Химия, 1979. – 216 с.
61. Пажи, Д. Г. Основы техники распыливания жидкостей / Д. Г. Пажи, В. С. Галустов. – Москва : Химия, 1984. – 324 с.
62. Многофункциональное оборудование псевдооживленного слоя для химико-фармацевтической промышленности / Н. В. Меньшутина, М. Г. Гордиенко, Ю. В. Маковская [и др.]. // *Химическая промышленность Сегодня*. – 2009. – № 6. – С. 44–48.
63. Лыков, М. В. Распылительные сушилки. Основы теории расчета / М. В. Лыков, Б. И. Леончик. – Москва : «Машиностроение», 1966. – 330 с.
64. Facile and scalable preparation of ultralight cobalt@graphene aerogel microspheres with strong and wide bandwidth microwave absorption / Y. Cai, Y. Cheng, Z. Wang [et al.] // *Chemical Engineering Journal*. – 2023. – Vol. 457. – P. 141102.
65. Меньшутина, Н. В. Процессы получения частиц аэрогелей на основе альгината натрия с использованием сверхкритической сушки в аппаратах различного объема / Н. В. Меньшутина, Д. Д. Ловская, А. Е. Лебедев // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 35–48.
66. Preparation of Protein Aerogel Particles for the Development of Innovative Drug Delivery Systems / D. Lovskaya, A. Bezchasnyuk, M. Mochalova [et al.] // *Gels*. – 2022. – Vol. 8. – № 12. – P. 765.

67. Salama, A. H. Single step nanospray drying preparation technique of gabapentin-loaded nanoparticles-mediated brain delivery for effective treatment of PTZ-induced seizures / A. H. Salama, A. A. A. Salama, M. Elhabak // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 602. – P. 120604.
68. Tuning the properties of porous chitosan: Aerogels and cryogels / C. Chartier, S. Buwalda, H. Van Den Berghe [и др.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2022. – Т. 202. – С. 215–223.
69. Cellulose Aerogel Microparticles via Emulsion-Coagulation Technique / L. Druel, A. Kenkel, V. Baudron [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2020. – Vol. 21. – № 5. – P. 1824–1831.
70. Impregnation of passion fruit bagasse extract in alginate aerogel microparticles / J. Viganó, A. A. D. Meirelles, G. Náthia-Neves [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 155. – P. 1060–1068.
71. Development, In Vitro Characterization, and In Vivo Toxicity Evaluation of Chitosan-Alginate Nanoporous Carriers Loaded with Cisplatin for Lung Cancer Treatment – PubMed / M. T. M. Alsmadi, R. M. Obaidat, M. Alnaief [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – Vol. 21. – № 191. – P. 1–12.
72. Factors affecting emulsion stability, and the HLB concept // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 1972. – Vol. 41. – № 2. – P. 359–370.
73. Effect of Formulation and Process Parameters on Chitosan Microparticles Prepared by an Emulsion Crosslinking Technique / L. B. Rodriguez, A. Avalos, N. Chiaia, A. Nadarajah // *AAPS PharmSciTech*. – 2017. – Vol. 18. – № 4. – P. 1084–1094.
74. Production of alginate beads by emulsification/internal gelation. I. Methodology / D. Poncelet, R. Lencki, C. Beaulieu [et al.] // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 1992. – Vol. 38. – № 1. – P. 39–45.
75. Alnaief, M. In situ production of spherical aerogel microparticles / M. Alnaief, I. Smirnova // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2011. – Vol. 55. – № 3. – P. 1118–1123.

76. Baudron, V. A continuous approach to the emulsion gelation method for the production of aerogel micro-particle / V. Baudron, P. Gurikov, I. Smirnova // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2019. – Vol. 566. – P. 58–69.
77. Almeida–Rivera, C. Modelling and experimental validation of emulsification processes in continuous rotor–stator units : Selected Paper of Symposium ESCAPE 19, June 14–17, 2009, Krakow, Poland / C. Almeida-Rivera, P. Bongers // *Computers & Chemical Engineering*. – 2010. – Vol. 34. – № 5. – P. 592–597.
78. Гомогенизатор GEA Ariete 3160. – URL: <https://www.gea.com/ru/products/homogenizers/industrial-homogenizers/homogenizer-ariete-3160.jsp> (дата обращения: 07.01.2024).
79. Valdés, J. P. Current advances in liquid–liquid mixing in static mixers: A review / J. P. Valdés, L. Kahouadji, O. K. Matar // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2022. – Vol. 177. – P. 694–731.
80. Kinetics of Supercritical Drying of Gels / İ. Şahin, Y. Özbakır, Z. İnönü [et al.] // *Gels*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 3.
81. Каталевич, А. М. Процессы получения высокопористых материалов в сверхкритическом флюиде / А. М. Каталевич. – Москва : РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. – 150 с.
82. Intensification methods of supercritical drying for aerogels production / N. Menshutina, P. Tsygankov, I. Khudeev, A. Lebedev // *Drying Technology*. – 2022. – Т. 40. – № 7. – С. 1278–1291.
83. Role of rheological properties on physical chitosan aerogels obtained by supercritical drying / A. Taberero, L. Baldino, A. Misol [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2020. – Vol. 233. – P. 115850.
84. Şahin, İ. Investigation of kinetics of supercritical drying of alginate alcogel particles / İ. Şahin, E. Uzunlar, C. Erkey // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 146. – P. 78–88.

85. Şahin, İ. Investigation of the effect of gel properties on supercritical drying kinetics of ionotropic alginate gel particles / İ. Şahin, E. Uzunlar, C. Erkey // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2019. – Vol. 152. – P. 104571.
86. Plazzotta, S. Structural characterization of oleogels from whey protein aerogel particles / S. Plazzotta, S. Calligaris, L. Manzocco // *Food Research International*. – 2020. – Vol. 132. – P. 109099.
87. Lebedev, A. E. Modeling and scale-up of supercritical fluid processes. Part II: Supercritical drying of gel particles / A. E. Lebedev, D. D. Lovskaya, N. V. Menshutina // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2021. – Vol. 174. – P. 105238.
88. Continuous Supercritical Drying of Aerogel Particles: Proof of Concept / F. Mißfeldt, P. Gurikov, W. Lölsberg [et al.] // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2020. – Vol. 59. – № 24. – P. 11284–11295.
89. Lázár, I. A Continuous Extraction and Pumpless Supercritical CO<sub>2</sub> Drying System for Laboratory-Scale Aerogel Production / I. Lázár, I. Fábíán // *Gels*. – 2016. – Vol. 2. – P. 26.
90. Голубев, Э. В. Компьютерное моделирование гидродинамики и массопереноса процесса сверхкритической сушки аэрогелей в аппаратах лабораторного и промышленного масштаба / Э. В. Голубев, Е. Н. Сулова, А. Е. Лебедев // *Российский химический журнал*. – 2023. – Т. 67. – № 2. – С. 37–44.
91. Takeshita, S. Transparent, Aldehyde-Free Chitosan Aerogel / S. Takeshita, S. Zhao, W. J. Malfait // *Carbohydrate Polymers*. – 2021. – Vol. 251. – P. 117089.
92. Фармакология и фармакокинетика современных местных анестетиков и адьювантов при регионарном обезболивании у детей / В. Л. Айзенберг, Г. Э. Ульрих, Л. Е. Цыпин, Д. В. Заболотский // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 37–44.
93. Салимзянова Т. Е. Прогностическая значимость "золотого часа" для пациентов с сочетанной травмой / Салимзянова Т. Е., Сапкулова Е. А. // *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации*. – 2019. – С. 121.

94. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию: учебное пособие для обучающихся по направлениям подготовки «Лечебное дело», «Педиатрия», «Фармация» / И. А. Виноградова, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш [и др.]. – Изд-во ПетрГУ. – Петрозаводск: М-во образования и науки Рос. Федерации, Федер. гос. бюджет. образоват. учреждение высш. образования Петрозав. гос. ун-т, 2017. – 32 с.
95. Гацан, В. В. Изучение ассортимента, характеристики препаратов местных анестетиков с целью их последующего использования в различных отделениях медицинских организаций / В. В. Гацан, К. В. Кабанок. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. – С. 465.
96. Determination and correlation of solubility with thermodynamic analysis of lidocaine hydrochloride in pure and binary solvents / G. Zhou, J. Dong, Z. Wang [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2018. – Vol. 265. – P. 442–449.
97. The Solubility of Benzocaine, Lidocaine, and Procaine in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide / R. D. Weinstein, K. R. Muske, J. Moriarty, E. K. Schmidt // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2004. – Vol. 49. – № 3. – P. 547–552.
98. Щекотихин, А. Е. Антибиотики и родственные соединения / А. Е. Щекотихин, Е. Н. Олсуфьева, В. С. Янковская. – Москва : Лаборатория знаний, 2022. – 511 с.
99. Багаувич, А. Н. Макролиды в лечении различных бактериальных инфекций / А. Н. Багаувич, В. А. Андреевич. // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – № 4. – С. 40–43.
100. Solubilities of four macrolide antibiotics in supercritical carbon dioxide and their correlations using semi-empirical models / H. Asiabi, Y. Yamini, F. Latifeh, A. Vatanara // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – Vol. 104. – P. 62–69.
101. Raeder, J. Pain treatment and prophylaxis on pain / J. Raeder // Current Opinion in Anaesthesiology. – 2022. – Т. 35. – № 6. – С. 684–690.
102. Pluronic-F127 composite film loaded with erythromycin for wound application: formulation, physicomachanical and in vitro evaluations / T. Alavi, M. Rezvanian, N. Ahmad [et al.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2019. – Vol. 9. – № 2. – P. 508–519.

103. Патент № 2247580 Российская Федерация, МПК А61L 15/16 (2006.01), А61F 13/15 (2006.01). Многослойный материал пролонгированного лечебного действия для обработки ран, ожогов, язв, пролежней и оказания первой медицинской помощи 2003103114/14 заявл. 2003.02.04: опубл. 2005.03.10 / С. Болдырев. – 8 с.: ил.
104. Medical use of organic aerogels and biodegradable organic aerogels / A. Berg, M. W. Droege, J. D. Fellmann, [et al.]. – GE Healthcare AS, 1996.
105. Ulker, Z. An advantageous technique to load drugs into aerogels: Gas antisolvent crystallization inside the pores : Special Issue – 11th International Symposium on Supercritical Fluids / Z. Ulker, C. Erkey // The Journal of Supercritical Fluids. – 2017. – Vol. 120. – P. 310–319.
106. Application of protein/polysaccharide aerogels in drug delivery system: A review / Y. Zhu, H. Li, C. Peng [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2023. – Vol. 247. – P. 125727.
107. Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications / M. Betz, C. A. García-González, R. P. Subrahmanyam [et al.] // Journal of Supercritical Fluids. – 2012. – Vol. 72. – P. 111–119.
108. Carboxylic acid decorated silica aerogel nanostructure as drug delivery carrier / A. Jabbari-Gargari, J. Moghaddas, H. Hamishehkar, H. Jafarizadeh-Malmiri // Microporous and Mesoporous Materials. – 2021. – Vol. 323. – P. 111220.
109. Lovskaya, D. Alginate-Based Aerogel Particles as Drug Delivery Systems: Investigation of the Supercritical Adsorption and In Vitro Evaluations / D. Lovskaya, N. Menshutina // Materials. – 2020. – T. 13. – № 2. – С. 329.
110. Aerogels in drug delivery: From design to application / C. A. García-González, A. Sosnik, J. Kalmár [et al.] // Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society. – 2021. – Vol. 332. – P. 40–63.
111. Amorphous solid dispersion dry powder for pulmonary drug delivery: Advantages and challenges / K. AboulFotouh, Y. Zhang, M. Maniruzzaman [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 587. – P. 119711.

112. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs : Pharmaceutical Particle Technology / P. Kanaujia, P. Poovizhi, W. K. Ng, R. B. Tan // Powder Technology. – 2015. – Vol. 285. – P. 2–15.
113. Ulker, Z. An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems / Z. Ulker, C. Erkey // Journal of Controlled Release. – 2014. – T. 177. – C. 51–63.
114. Veronovski, A. Synthesis and Use of Organic Biodegradable Aerogels as Drug Carriers / A. Veronovski, Z. Novak, Ž. Knez // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2012. – Vol. 23. – № 7. – P. 873–886.
115. Production of resveratrol loaded alginate aerogel: Characterization, mathematical modeling, and study of impregnation / P. Santos, J. Viganó, G. Furtado [et al.] // The Journal of Supercritical Fluids. – 2020. – Vol. 163. – P. 104882.
116. Lin, W.-H. Analysis of porous structures of cellulose aerogel monoliths and microparticles / W.-H. Lin, S. C. Jana // Microporous and Mesoporous Materials. – 2021. – Vol. 310. – P. 110625.
117. Falahati, M. T. Preparation of Balangu (*Lallemantia royleana*) seed mucilage aerogels loaded with paracetamol: Evaluation of drug loading via response surface methodology / M. T. Falahati, S. M. Ghoreishi // The Journal of Supercritical Fluids. – 2019. – Vol. 150. – P. 1–10.
118. Efficient adsorption of diclofenac sodium in water by a novel functionalized cellulose aerogel / Y. Lv, Z. Liang, Y. Li [et al.] // Environmental Research. – 2021. – Vol. 194. – P. 110652.
119. Cellulose nanofiber aerogel as a promising biomaterial for customized oral drug delivery / J. Bhandari, H. Mishra, P. K. Mishra [et al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – Vol. 12. – P. 2021–2031.
120. Fabrication of nanostructured mesoporous starch encapsulating soy-derived phytoestrogen (genistein) by well-tuned solvent exchange method / M. Soleimanpour, A. M. Tamaddon, M. Kadivar [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Vol. 159. – P. 1031–1047.

121. Supercritical fluid adsorption of natural extracts: Technical, practical, and theoretical aspects / V. S. Carvalho, A. L. B. Dias, K. P. Rodrigues [et al.] // *Journal of CO2 Utilization*. – 2022. – Vol. 56. – P. 101865.
122. Supercritical impregnation of mesoglycan into calcium alginate aerogel for wound healing / P. Franco, E. Pessolano, R. Belvedere [et al.] // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2020. – Vol. 157. – P. 104711.
123. Obaidat, R. M. Investigation of Carrageenan Aerogel Microparticles as a Potential Drug Carrier / R. M. Obaidat, M. Alnaief, H. Mashaqbeh // *AAPS PharmSciTech*. – 2018. – Vol. 19. – № 5. – P. 2226–2236.
124. Aerogels 2024–2034: Technologies, Markets and Players. Aerogels 2024–2034. – 2023. – URL: <https://www.idtechex.com/en/research-report/aerogels-2024-2034-technologies-markets-and-players/954> (date accessed: 07.01.2024). – Text : electronic.
125. The Aerogel Industry / R. A. Collins, S. Zhao, J. Wang [et al.] // *Springer Handbook of Aerogels : Springer Handbooks* / eds. M. A. Aegerter [et al.]. – Cham : Springer International Publishing, 2023. – P. 1583–1640.
126. Шиндряев, А. В. Моделирование технологической схемы процесса получения композиционных материалов на основе аэрогелей / А. В. Шиндряев, А. Е. Лебедев, Н. В. Меньшутина // *Российский химический журнал*. – 2023. – Т. 67. – № 2. – С. 28–36.
127. <https://www.emergenresearch.com>, E. R. Aerogel Industry Trend | Aerogel Market Forecast Report to 2030. – URL: <https://www.emergenresearch.com/industry-report/aerogel-market> (date accessed: 07.01.2024). – Text : electronic.
128. Spherification of Hydrocolloids by Jet Cutter / B. B. Paulo, F. D. M. Ramos, M. D. Feliciano [et al.] // *Journal of Culinary Science & Technology*. – 2022. – P. 1–14.
129. Production of Sodium Alginate-Based Aerogel Particles Using Supercritical Drying in Units with Different Volumes / N. V. Menshutina, D. D. Lovskaya, A. E. Lebedev, E. A. Lebedev // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. – 2017. – Vol. 11. – № 8. – P. 1296–1305.

130. Smirnova, I. Aerogel production: Current status, research directions, and future opportunities / I. Smirnova, P. Gurikov // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2017. – Vol. 134. – P. 228–233.
131. Investigation of Aerogel Production Processes: Solvent Exchange under High Pressure Combined with Supercritical Drying in One Apparatus / A. Lebedev, E. Suslova, A. Troyankin, D. Lovskaya // *Gels*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 4.
132. Improvement of Solvent Exchange for Supercritical Dried Aerogels / M. Schwan, S. Nefzger, B. Zoghi [et al.] // *Frontiers in Materials*. – 2021. – Vol. 8. – P. 662487.
133. Simulation of a technological scheme in obtaining heat-insulating materials on the basis of aerogels // *ChemChemTech*. – 2022. – Vol. 65. – № 12. – P. 87–95.
134. Aerogel Production Pilot Plant | Welcome to Texol. – URL: <https://texol.in/index.php/project/aerogel-production-pilot-plant-centre-for-materials-for-electronics-technology-cmet/> (date accessed: 07.01.2024). – Text : electronic.
135. Промышленное сверхкритическое оборудование сушки аэрогелей. – URL: <https://kitairu.net/ru/chemicals/fine-and-specialty-chemicals/other-fine-and-specialty-chemicals/plant-extract/754400.html> (дата обращения: 08.01.2024).
136. Сверхкритические системы сушки в ГК Креатор. – URL: <https://kreatorlab.ru/catalog/reaktornoe-oborudovanie/sverkhkriticheskie-sistemy/sverkhkriticheskie-sistemy-sushki/sverkhkriticheskie-sistemy-sushki/> (дата обращения: 08.01.2024).
137. Диффузия полярных и неполярных молекул в полимерных мембранах: Технологии органических и неорганических веществ / И. А. Буртная, О. О. Гачечиладзе, Л. И. Ружинская, М. М. Мурашко. // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий*. – 2014. – Т. 1. – № 6 (67). – С. 17–22.
138. Continuous extraction rate measurements during supercritical CO<sub>2</sub> drying of silica alcogel / J. S. Griffin, D. H. Mills, M. Cleary [et al.] // *The Journal of Supercritical Fluids*. – 2014. – Vol. 94. – P. 38–47.
139. Никешин, В. В. Описание диффузии при бесконечном разбавлении жидких смесей пропанол вода, изопропанол вода / В. В. Никешин, А. В. Клинов // *Вестник казанского технологического университета*. – 2021. – Т. 24. – № 11. – С. 43–46.

140. Фролов, В. Ф. Лекции по курсу «Процессы и аппараты химической технологии» / В. Ф. Фролов. – Санкт-Петербург : Химиздат, 2008. – 608 с.
141. Corrosion performance of MAO coatings on AZ31 Mg alloy in simulated body fluid vs. Earle's Balance Salt Solution / B. M. Wilke, L. Zhang, W. Li [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2016. – Vol. 363. – P. 328–337.
142. ISO 10993 biological evaluation of novel hemostatic powder – 4SEAL® / L. Szymanski, K. Golaszewska, A. Wiatrowska [et al.] // *Biomaterials Research*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 12.
143. Гаврилова, Н. Н. Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов / Н. Н. Гаврилова, В. В. Назаров, О. В. Яровая; ред. Р. Г. Чиркова. – Москва : Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2012. – 12 с.
144. Strong influence of morphology on the hemostatic performance of nanofibers irrespective of surface charge / E. Mohamed, L. Coupland, S. Gibson [et al.] // *Materials Letters*. – 2022. – Vol. 327. – P. 133023.
145. Применение местного гемостатического средства «Celox» в экспериментальной модели массивного смешанного наружного кровотечения / И. М. Самохвалов, К. П. Головкин, В. А. Рева [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2013. – Т. 4. – № 44. – С. 187–191.
146. Determination of Efficacy of New Hemostatic Dressings in a Model of Extremity Arterial Hemorrhage in Swine / B. S. Kheirabadi, M. R. Scherer, J. S. Estep [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2009. – Vol. 67. – № 3. – P. 450.
147. Comparison of 10 hemostatic dressings in a groin transection model in swine / F. Arnaud, D. Parreño-Sadalan, T. Tomori [et al.] // *The Journal of Trauma*. – 2009. – Vol. 67. – № 4. – P. 848–855.
148. Pozza, M. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan / M. Pozza, R. W. J. Millner // *European Journal of Emergency Medicine: Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*. – 2011. – Vol. 18. – № 1. – P. 31–33.

149. Xu, Y. Simultaneous Determination of Lignocaine Hydrochloride, Chlorhexidine Gluconate, and Triamcinolone Acetonide in Suspension by Reversed-Phase Hplc / Y. Xu, G. Y. Wong // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. – 1999. – Vol. 22. – № 13. – P. 2071–2091.
150. Analysis of erythromycin and benzoylperoxide in topical gels by liquid chromatography / P. Dehouck, E. Van Looy, E. Haghedooren [et al.] // *Journal of Chromatography B*. – 2003. – Vol. 794. – № 2. – P. 293–302.
151. Гуменюк, Д. Т. Проблема выбора оптимального местного гемостатического средства для оказания первой помощи на поле боя / Д. Т. Гуменюк, А. С. Куперин, В. А. Трусов // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. – 2018. – Т. 4. – № 3 (22). – С. 56–59.
152. Горшкова, В. М. The Low-Frequency Ultrasound Influence on Lidocain and Glycosaminoglycans / В. М. Горшкова, Н. Н. Двудичанская // *Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Series Natural Sciences*. – 2017.
153. Charge at the lidocaine binding site residue Phe-1759 affects permeation in human cardiac voltage-gated sodium channels / M. M. McNulty, G. B. Edgerton, R. D. Shah [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 581. – № 2. – P. 741–755.
154. CYP3A4 Active Site Volume Modification by Mutagenesis of Leucine 211 / S. M. Fowler, J. M. Taylor, T. Friedberg [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2002. – Vol. 30. – № 4. – P. 452–456.
155. Волков, А. И. Большой химический справочник. Т. 1 / А. И. Волков, И. М. Жарский. – Минск : Современная школа, 2005. – 608 с.
156. Кондрашева, Н. Моделирование химико-технологических процессов / Н. Кондрашева, С. Салтыкова, М. Назаренко // *Сборник научных трудов II Всероссийской научной конференции* / ред. А. Б. Моховиков. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский горный университет, 2018. – С. 910–915.
157. 110th Anniversary: Solvent Exchange in the Processing of Biopolymer Aerogels: Current Status and Open Questions / P. Gurikov, R. S. P., J. S. Griffin [и др.] // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2019. – Т. 58. – 110th Anniversary. – № 40. – С. 18590–18600.

## Приложение 1. Патент на изобретение

Форма № 94 ИЗ,ПМ,ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности  
Федеральное государственное бюджетное учреждение«Федеральный институт промышленной собственности»  
(ФИПС)

Бережовская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП - 3, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

## УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

<b>23.05.2023</b> <i>Дата поступления (дата регистрации)</i>	<b>W23028237</b> <i>Входящий №</i>	<b>2023113337</b> <i>Регистрационный №</i>
---	---------------------------------------	---

<b>ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ</b> <small>(дата регистрации) принятия документа заявки</small>	<b>(1) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №</b>	<b>ВХОДЯЩИЙ №</b>
<b>(3) ДАТА ПЕРЕВОДА</b> <small>аккумулятивной заявки из международного фидо</small>		
<input type="checkbox"/> (18) <small>государственный номер заявки (патентной заявки и заявки на изобретение), опубликованной в официальном бюллетене</small> <input type="checkbox"/> (17) <small>номер и дата международной публикации международной заявки</small> <input type="checkbox"/> (16) <small>номер международной заявки и дата ее подачи</small> <input type="checkbox"/> (15) <small>номер и дата опубликования первоначальной заявки</small>	<b>АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ</b> <small>(полный адрес, включая и почтовый индекс)</small> 125047, г. Москва, Мясницкая пл., д. 9, Ветеринарный институт (125047, g. Moskva, Mjaskicaja pl., d. 9, Veterinařnaja Institutija)  Телефон: +999785550 Факс: Адрес электронной почты: <a href="mailto:work@fips.ru">work@fips.ru</a> <b>АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ</b> <small>(полный адрес, включая и почтовый индекс)</small>	
<b>ТАБЛИЧКИ</b> <small>в порядке патента на изобретение</small>	<b>В Федеральную службу</b> <small>по интеллектуальной собственности</small> Бережовская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация	
<b>(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ</b> <b>ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С ВНЕДРЕННЫМИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ</b>		
<b>(71) ЗАЯВИТЕЛЬ</b> <small>(фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) физического лица или наименование юридического лица (полное наименование/наименование), включая действительное или бывшее наименование, включая страну и почтовый индекс)</small> <b>ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "РОССИЙСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА" (РХТУ) им. Д.И. Менделеева)</b> FEDERALNOI GOSUDARSTVENNOE BUDŽETNOI OBRADOVATELNOE UČREŽDENIE VYSŠEGO OBRADOVANIJA "ROSSIJSKI KAIMKO-TEKANOLOGIČESKI UNIVERСИТЕТ ИМЕНИ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА" (JKKTU) им. Д.И. Менделеева)) 125047, Москва, Мясницкая пл., д. 9, (125047, Moskva, Mjaskicaja pl., d. 9.)		<b>ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ</b>  ОГРН 102 77 29 123224 ИНН 77 07 01 041 ИНН 77 07 072637  СНИЛС: ДОКУМЕНТ <small>(тип), серия, номер</small>  КОД СТРАНЫ <small>(по коду государства)</small> RU
<input type="checkbox"/> изобретение создано за счет средств федерального бюджета Заявитель является: <input type="checkbox"/> государственным учреждением <input type="checkbox"/> муниципальным учреждением <input type="checkbox"/> исполнительным органом государственной власти  <input type="checkbox"/> выполнялся работами: <input type="checkbox"/> государственному контракту <input type="checkbox"/> муниципальному контракту <input type="checkbox"/> соглашению о предоставлении субсидии <input type="checkbox"/> гранту <input type="checkbox"/> государственному заданию <input type="checkbox"/> муниципальному заданию - выполнил работы <small>(укажите наименование)</small>		

Общее количество документов в листах	22	Лицо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)		Автоматизированная система
Количество платёжных документов	1	
Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: <a href="http://www.fips.ru/registers-web">www.fips.ru/registers-web</a>		

**Приложение 2. Ноу-хау****МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И. Менделеева)

**ПРИКАЗ**

«29» июня 2023г.

№ 178А

Москва

О правовой охране РИД в качестве секрета производства  
(ноу-хау)

В целях реализации ВИГ-2022-007, а также протокола комиссии по  
интеллектуальной собственности №01/2023 от 01.06.2023,

**ПРИКАЗЫВАЮ:**

1. Признать сведения в отношении РИД «Лабораторная установка для  
получения частиц геля хитозана», содержащимся на материальном носителе  
(бумажный документ 7 стр.), в качестве секрета производства (ноу-хау),  
правообладателем которого является РХТУ им. Д. И. Менделеева.

2. Ввести в отношении сведений о секрете производства (ноу-хау)  
«Лабораторная установка для получения частиц геля хитозана» режим  
коммерческой тайны.

3. Руководителю Департамента бухгалтерского учета с соблюдением  
законодательно установленных требований обеспечить принятие к  
бухгалтерскому учету права на секрет производства (ноу-хау) «Лабораторная  
установка для получения частиц геля хитозана» в качестве нематериального  
актива.

4. Начальнику общего отдела А.Г. Нестеровой организовать доведение  
настоящего приказа до начальника патентного отдела, заведующего кафедрой  
химического и фармацевтического инжиниринга, Директора департамента  
научно-технической политики, руководителя Департамента бухгалтерского  
учета, коллектива авторов в лицах: Ловская Дарья Дмитриевна, Мочалова Мария  
Сергеевна, Комарова Дарья Сергеевна.

5. Ответственным лицом за сохранение режима конфиденциальных сведений  
назначить Меньшутину Наталью Васильевну - Заведующего кафедрой  
химического и фармацевтического инжиниринга РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Врио ректора



Д.А. Сахаров

### Приложение 3. Методики

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева  
(РХТУ имени Д.И. Менделеева)



УТВЕРЖДАЮ

проректор по науке

А.А. Щербина

2023 г.

#### ЛАБОРАТОРНАЯ МЕТОДИКА

ПОЛУЧЕНИЯ ХИТОЗАНОВЫХ АЭРОГЕЛЕЙ В ФОРМЕ ЧАСТИЦ С ВНЕДРЕННЫМИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ИЗ ГРУППЫ АНЕСТЕТИКОВ

РАЗРАБОТКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ  
НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНОВОГО АЭРОГЕЛЯ, С ВНЕДРЕННЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ  
СРЕДСТВАМИ ИЗ ГРУППЫ АНЕСТЕТИКОВ ИЛИ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ  
БЫСТРОЙ ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ В СОВОКУПНОСТИ С ТЕРАПИЕЙ  
КОЖНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Старший научный сотрудник Технологического отдела НИЧ РХТУ им. Д.И. Менделеева  
к.т.н.

Д.Д. Ловская

Москва, 2023

## Приложение 4. Технические условия

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

ОКПД 2: 21.20.24.161

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

РХТУ им. Д.И. Менделеева

А.А.Шербина

« 7 » июня 2023 г.



«АЭРОЛИД»

Проект технических условий

ТУ 21.20.24-035-02066492-2023

(Введены впервые)

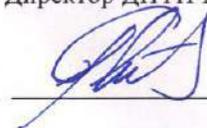
Дата введения «7» июня 2023

Срок действия \_\_\_\_\_

СОГЛАСОВАНО

Директор ДНТП РХТУ им. Д.И. Менделеева

Руководитель разработки

  
\_\_\_\_\_ Р.Р. Сафаров

  
\_\_\_\_\_ Д.Д. Ловская

« 7 » июня 2023 г..

« 6 » июня 2023 г.

Москва 2023

## Приложение 5. Калибровочные линии для аналитических методов

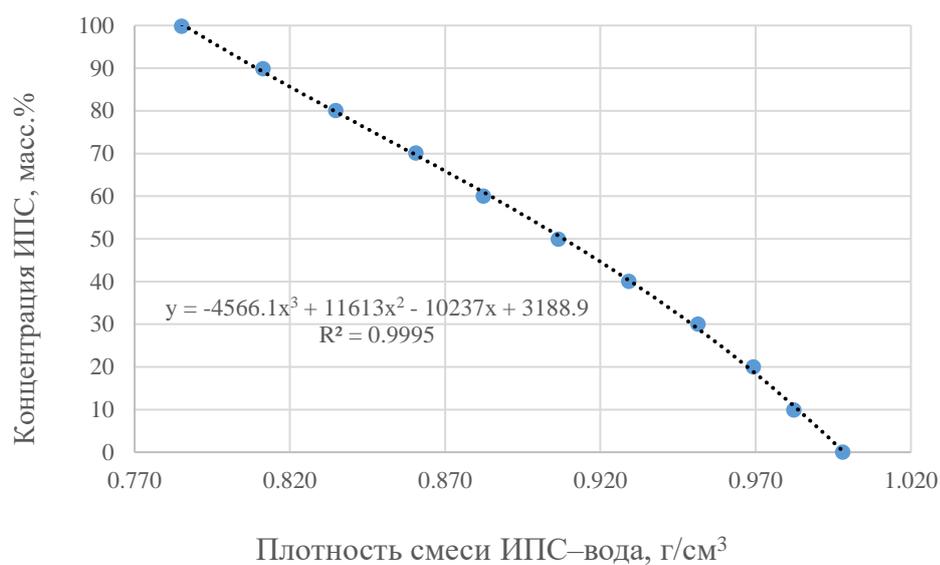


Рисунок 5-1 – Калибровочная кривая плотности раствора «изопропанол – вода» от концентрации изопропанола

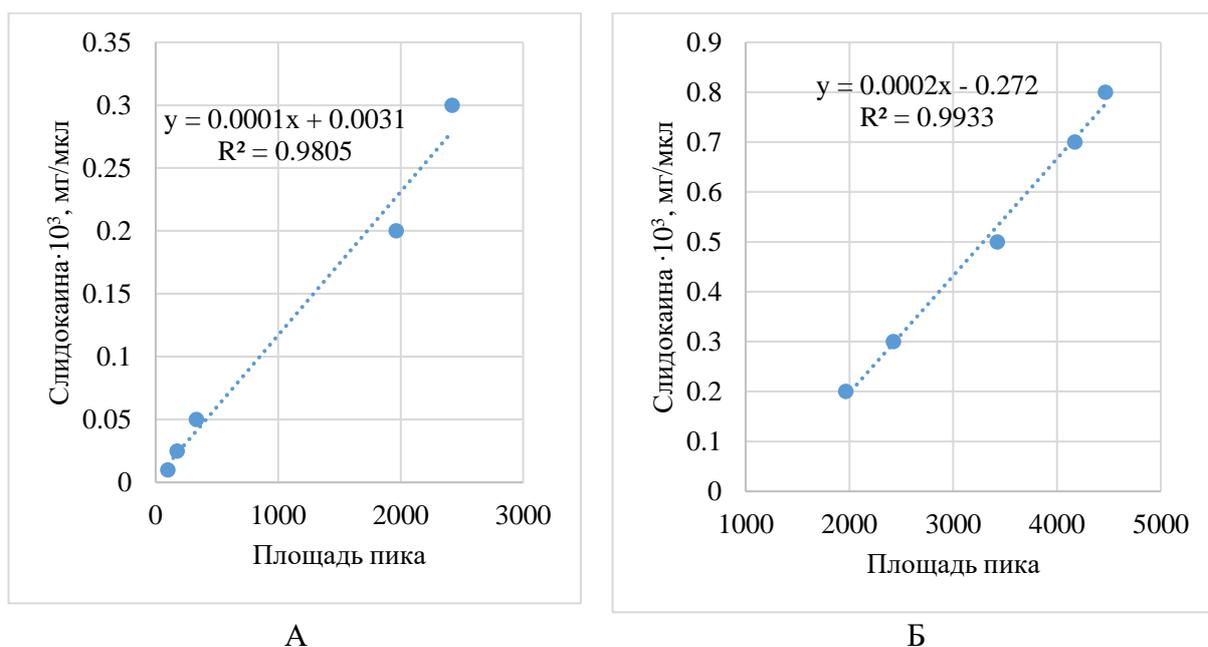


Рисунок 5-2 – Калибровочная прямая для определения концентрации гидрохлорида лидокаина в растворе методом ВЭЖХ: А – в области малых концентраций; Б – в области высоких концентраций

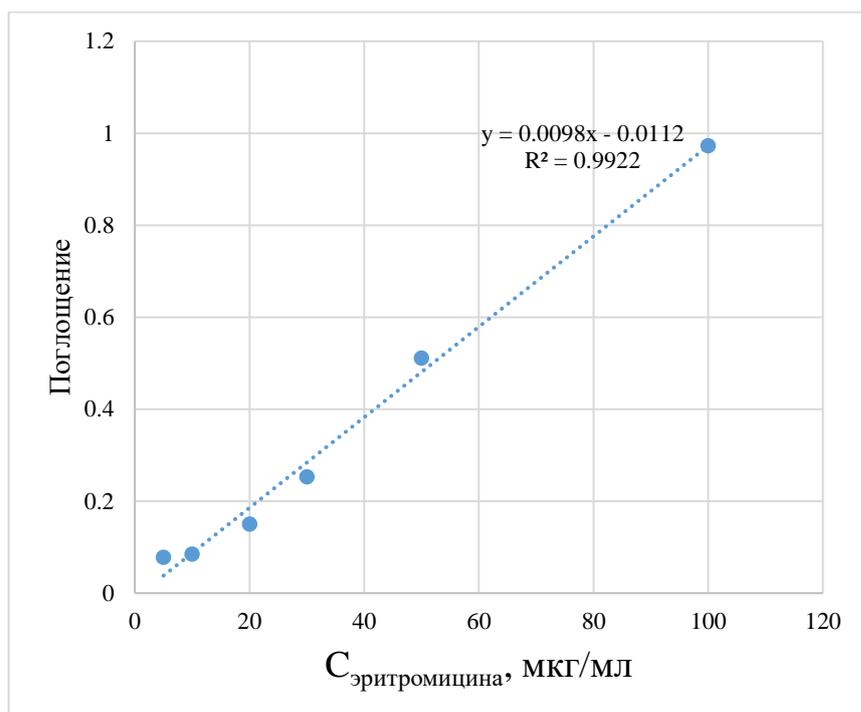


Рисунок 5-3 – Калибровочная прямая для определения концентрации эритромицина в растворе по спектрофотометрическому методу