

**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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре химического и фармацевтического инжиниринга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор Меньшутина Наталья Васильевна, заведующий кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты:

Доктор технических наук,
профессор Гатапова Наталья
Цибиковна

Заведующий кафедрой
"Технологические процессы, аппараты
и техносферная безопасность",
ФГБОУ ВО Тамбовский
государственной технической
университет

Доктор технических наук, доцент,
Хайрутдинов Венер Фаилевич

Исполняющий обязанности
заведующего кафедрой
«Теоретических основ теплотехники»,
ФГБОУ ВО Казанский национальный
исследовательский технологический
университет

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «МИРЭА – Российский технологический университет».

Защита состоится 31 октября 2024 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.09 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, ауд. 443, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте: <https://www.muctr.ru>.

Автореферат разослан «__» октября 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета РХТУ.2.6.09
Кандидат технических наук, доцент

 В.А. Василенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Для достижения поставленной цели были сформированы следующие 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 получения хитозановых аэрогелей.

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

5. Экономический расчёт 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 № 2023113337 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. 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 гг.); 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражены и обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость и цель работы. Сформулированы основные исследовательские задачи для достижения поставленной цели.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы. Рассмотрены методики получения хитозановых аэрогелей в форме частиц и микрочастиц, выявлены факторы, которые могут оказывать влияние на характеристики получаемых материалов. Определены параметры процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. Рассмотрены методы внедрения активных фармацевтических субстанций в поры частиц хитозановых аэрогелей. Рассмотрено оборудование для производства хитозановых аэрогелей. На основании литературного обзора были сформулированы задачи диссертационной работы и предложена стратегия их решения.

Во второй главе приведены результаты экспериментальных исследований процессов получения частиц хитозановых аэрогелей тремя методами: капельным методом, методом распыления раствора хитозана через форсунку и масляно-эмульсионным методом с варьированием основных параметров процессов (Рисунок 1). Процесс получения частиц геля хитозана состоит из следующих этапов: подготовка исходных растворов (раствор хитозана и раствор щелочи NaOH), гелеобразование, ступенчатая замена растворителя и сверхкритическая сушка. После окончания

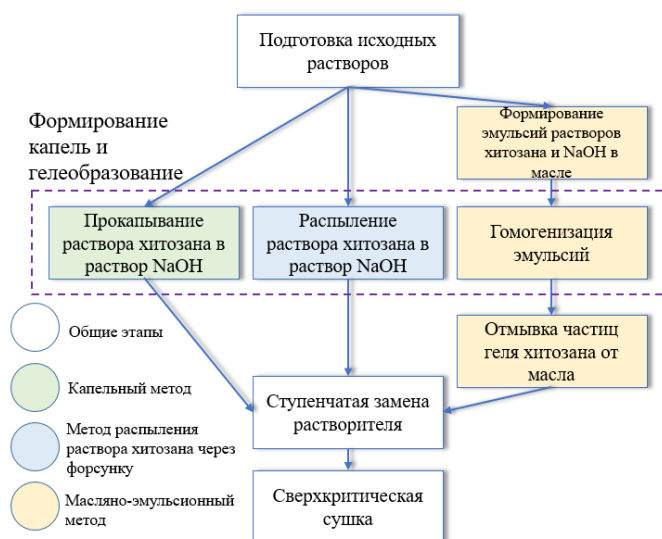


Рисунок 1 – Схемы получения частиц хитозановых аэрогелей различными методами

сверхкритической сушки частицы хитозанового аэрогеля подвергали аналитическим исследованиям. Был построен план полного факторного эксперимента для каждого метода. В случае капельного метода (К) получения частиц хитозановых аэрогелей варьируемыми параметрами были концентрации хитозана, уксусной кислоты, щелочи и дополнительного полимера (Pluronic F127). Параметры варьировались на двух уровнях с проведением дополнительной серии промежуточных экспериментов при варьировании концентраций хитозана и щелочи. В случае метода распыления раствора хитозана через форсунку (Р) варьируемыми параметрами были концентрации хитозана и щелочи. Параметры варьировались на трех уровнях. В случае масляно-эмульсионного метода (М) варьируемыми параметрами были концентрации хитозана, щелочи, ПАВ и скорость оборотов ротора гомогенизатора. Параметры варьировались на двух уровнях. Внешний вид частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей представлен на Рисунке 2. Аппарат высокого давления для проведения

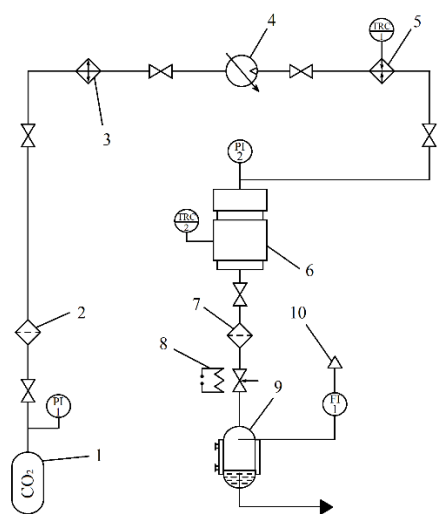


Рисунок 2 – Внешний вид частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей

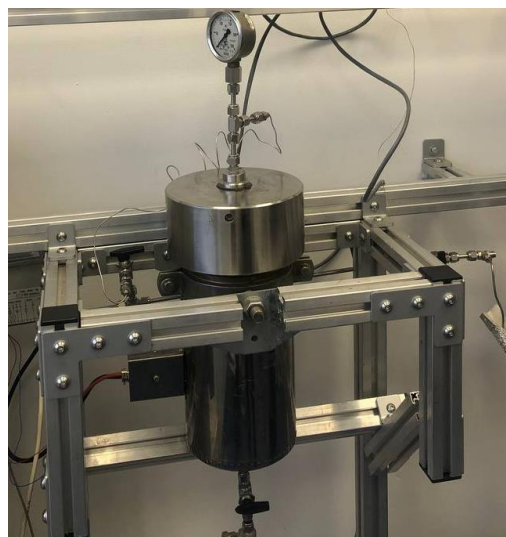
процесса сверхкритической сушки представлен на Рисунке 3.

Проведены аналитические исследования характеристик полученных частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей (более 40 образцов): структура поверхности, объем, размер пор, удельная площадь поверхности, насыпная, кажущаяся и истинная плотности, пористость,

сорбционная емкость и среднечисленный диаметр частиц. В таблице 1 представлены характеристики некоторых полученных образцов. На основе полученного массива данных были выявлены основные зависимости характеристик частиц хитозановых аэрогелей от параметров процесса их получения.



а



б

Рисунок 3 – Установка для проведения процесса сверхкритической сушки: а – принципиальная схема установки сверхкритической сушки (1 – баллон диоксида углерода; 2,7 – фильтры; 3 – конденсатор; 4 – регулируемый насос; 5 – термостат; 6 – аппарат высокого давления 250 мл; 8– нагревательный элемент; 9 – сепаратор; 10 – выход в атмосферу; TC1, TC2 – регуляторы температуры; PI1, PI2 – манометры; FI1 – ротаметр); б – внешний вид аппарата высокого давления объемом 2 л для проведения процесса сверхкритической сушки

Таблица 1. Характеристики частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей

№ образца	$\rho_{нас},$ кг/м ³	$\rho_{каж},$ кг/м ³	$\Pi,$ %	$\delta,$ г/г	$S_{уд},$ м ² /г	$V_{БДХ},$ см ³ /г	$D_{пор},$ нм	$\overline{d}_{ср},$ мкм
К1	24.1	55.9	97.3		275	1.28	17	-
К6	30.7	39.0	98.4	8.45	360	1.80	19	-
К9	30.3	52.2	97.0	9.82	261	1.50	21	-
К13	42.3	49.6	97.4	10.24	248	1.72	26	-
P1	29.3	48.8	97.9	-	273	1.43	11	78.8
P2	41.4	69.0	96.7	-	267	1.58	21	51.6
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
M2	5.8	9.6	99.5	-	241	1.20	4	26.0
M8	32.4	54.0	97.7	-	256	1.30	20	61.2
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

Распределение пор по размерам у частиц хитозанового аэрогеля полученных при концентрации щелочи 0.1 М имеет выраженный пик в интервале от 0 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 изменении концентрации щёлочи. Данные подтверждались снимками СЭМ (Рисунок 4), на которых отражен переход структуры поверхности частиц хитозановых аэрогелей от фибриллярной к глобулярной при повышении концентрации щелочи. Развитая структура поверхности хитозановых аэрогелей позволит эффективно связывать элементы крови и ускорять наступление гемостаза.

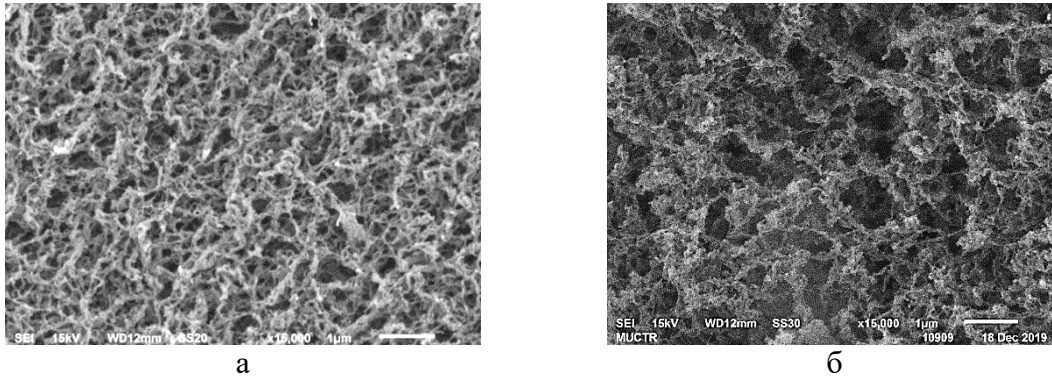


Рисунок 4 – Снимки СЭМ поверхности частиц хитозановых аэрогелей: а – образец К9 ($C_{щелочи} = 0.1$ М); б – образец К1 ($C_{щелочи} = 1$ М)

Методом регрессионного анализа были найдены уравнения зависимости характеристик частиц и микрочастиц хитозановых аэрогелей от варьируемых параметров процесса их получения (таблица 2). Полученные зависимости адекватно описывают экспериментальные данные и позволяют рассчитывать сорбционную емкость частиц хитозанового аэрогеля, среднечисленный диаметр и пористость микрочастиц хитозановых аэрогелей без проведения дополнительных экспериментов. Поскольку целевыми характеристиками местных гемостатических средств в виде частиц и микрочастиц являются наиболее высокие сорбционная емкость материала, площадь удельной поверхности и пористость материала, в рамках данной части работы для дальнейших исследований из образцов,

Таблица 2. Уравнения регрессии

Уравнение	Метод
$\delta = 7.72 - 1.17x_2 + 1.10x_1x_2 + 0.81x_2x_3 \quad (1)$ <p>где δ – сорбционная емкость частиц хитозанового аэрогеля, г/г; x_1 – концентрация уксусной кислоты, x_2 – концентрация хитозана, x_3 – концентрация плуроника</p>	К
$d_{cp} = 47.9 - 6.42x_1 - 7.05x_2 \quad (2)$ $П = 95.84 - 0.79x_1 - 0.63x_2 \quad (3)$ <p>где d_{cp} – среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля, мкм; П – пористость микрочастиц хитозановых аэрогелей, %; x_1 – концентрация хитозана; x_2 – концентрация щелочи.</p>	Р
$d_{cp} = 60.74 + 4.64x_1 + 12.17x_2 - 3.43x_4 + 4.95x_1x_3 + 10.96x_1x_4 \quad (4)$ <p>где d_{cp} – среднечисленный диаметр микрочастиц хитозанового аэрогеля, мкм; x_1 – концентрация хитозана; x_2 – концентрация щелочи; x_3 – концентрация ПАВ; x_4 – скорость гомогенизации</p>	М

полученных капельным методом был выбран образец К1 ($C_{хитозана} = 1$ масс%, $C_{кислоты} =$

0.1 М, $C_{\text{щелочи}} = 1$ М). 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%, $C_{\text{щелочи}} = 0.1$ М), поскольку он обладает наиболее высокой площадью удельной поверхности и пористостью.

В тексте диссертации представлены результаты исследования и моделирования кинетики процесса ступенчатой замены растворителя в порах хитозанового аэрогеля на основе второго закона Фика. Исходя из полученных результатов (Рисунок 5), был сделан вывод, что разработанная математическая модель позволяет адекватно описывать экспериментальные данные, и с ее помощью можно рассчитывать время проведения процесса.

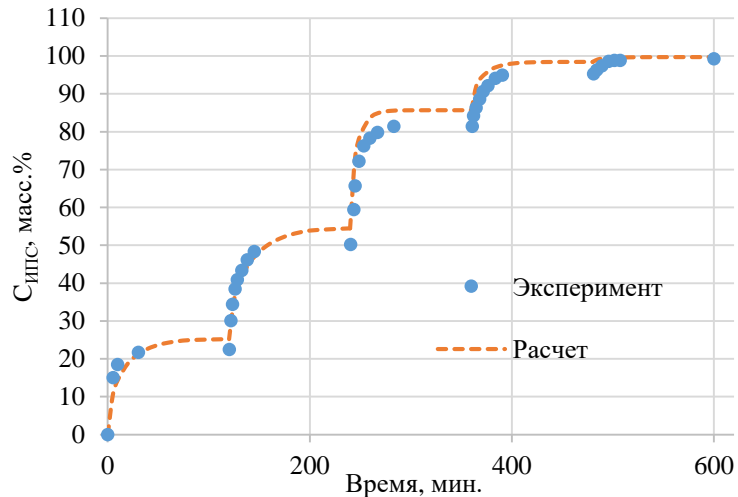


Рисунок 5 – Кинетика ступенчатой замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей

В рамках работы проведены исследования *in vivo* на лабораторных животных – свиньях. В качестве гемостатических материалов были использованы частицы хитозанового аэрогеля К1 и микрочастицы хитозанового аэрогеля Р1. Частицы хитозанового аэрогеля помещались в пластиковые шприцы-аппликаторы для удобства введения в глубину раны. Микрочастицы насыпались в или на раневую область. Полученные в ходе исследования 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.

В третьей главе приведены результаты экспериментальных и теоретических исследований процессов адсорбции активных фармацевтических субстанций (АФС) в поры хитозановых аэрогелей с использованием сверхкритических флюидов. В качестве АФС были выбраны гидрохлорид лидокаина (анестетик) и эритромицин (антибиотик). Процессы адсорбции АФС в поры частиц хитозановых аэрогелей (образец К1) проводили двумя методами: адсорбцией на этапе замены растворителя (МЗР) и сверхкритической адсорбцией (СКА). Сверхкритическая адсорбция проводилась в аппарате высокого давления (Рисунок 6) при варьировании температуры процесса, а адсорбция на этапе замены растворителя – при варьировании концентрации АФС в исходном растворе.

При проведении процесса адсорбции на этапе замены растворителя на заключительной ступени замены растворителя в порах частиц хитозановых гелей к растворителю добавляется навеска АФС, затем в раствор погружают частицы геля. Далее проводится сверхкритическая сушка, в результате которой АФС адсорбируется в порах частиц хитозановых аэрогелей. Процесс сверхкритической адсорбции проводится в аппарате высокого давления, в который помещают конверты с АФС и частицами хитозановых аэрогелей. Затем постепенно нагнетают диоксид углерода в систему до достижения заданного давления (200 бар) и температуры. По истечению 24 часов аппарат высокого давления разгерметизируют. В результате описанных процессов получают композиции «частицы хитозанового аэрогеля – АФС». Анализ массовой загрузки АФС (w , %) в частицы хитозановых аэрогелей проводили методами ВЭЖХ и УФ-спектроскопии (таблицы 3 и 4).

Растворимость эритромицина в сверхкритическом флюиде выше, чем у гидрохлорида лидокаина и величина массовой загрузки на порядок выше. Поскольку в процессе сверхкритической адсорбции эритромицина удается достичь необходимой терапевтической концентрации (27.76 %), данный метод является эффективным для эритромицина, а сверхкритической адсорбция лидокаина обладает достаточно низкой эффективностью.

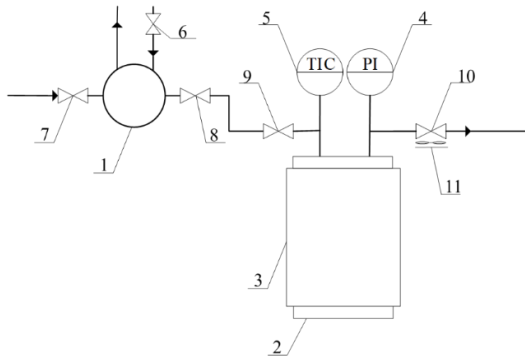


Рисунок 6 – Схема установки для сверхкритической адсорбции объемом 65 мл:

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 реактор; 10 – вентиль на выходе из реактора; 11 – нагревательный элемент

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

Таблица 3. Массовая загрузка АФС в поры частиц аэрогелей полученных методом СКА

АФС	Наименование образца	T, °C	w, %
Гидрохлорид лидокаина	СКА-Л-1	25	0.26
	СКА-Л-2	40	0.73
	СКА-Л-3	60	2.60
	СКА-Л-4	95	3.51
Эритромицин	СКА-Э-1	25	8.09
	СКА-Э-2	40	13.35
	СКА-Э-3	60	18.08
	СКА-Э-4	70	27.76
	СКА-Э-5	80	32.70
	СКА-Э-6	85	21.60
	СКА-Э-7	95	14.42

концентрации гидрохлорида лидокаина в исходном растворе его массовая загрузка в поры аэрогеля увеличивается.

По результатам аналитических исследований значение сорбционной емкости у полученных материалов изменяется незначительно, что подтверждает перспективность использования полученных материалов в качестве гемостатических средств с терапевтическим эффектом.

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 ускорению процесса и повышению массовой загрузки АФС на 30–40% (Рисунок 7). Данное явление связано с повышением движущей силы процесса.

Проведены исследования кинетики высвобождения АФС из пор композиций «частицы хитозанового аэрогеля – АФС», в результате которых установлено, что спустя 5 минут после контакта композиции с имитационным раствором крови высвобождается более 50% адсорбированных АФС. Высокая скорость высвобождения АФС связана с их аморфной формой в порах частиц хитозановых аэрогелей, что подтверждено данными рентгенофазового анализа. Аморфная форма АФС позволяет повысить скорость высвобождения АФС из частиц хитозановых аэрогелей по сравнению с кристаллической формой, что в перспективе сократит время наступления терапевтического эффекта при применении данных материалов.

Проведен расчет числа адсорбционных слоев для всех экспериментов, в результате которого установлено, что для образцов с массовой загрузкой АФС меньше 50%

Таблица 4. Массовая загрузка АФС в поры частиц аэрогелей полученных методом МЗР

АФС	Наименование образца	$C_{АФС}$, г/мл	w , %
Гидрохлорид лидокаина	МЗР-Л-1	0.011	4.56
	МЗР-Л-2	0.022	7.35
	МЗР-Л-3	0.054	16.63
	МЗР-Л-4	0.081	19.17
	МЗР-Л-5	0.108	52.97
	МЗР-Л-6	0.249	59.33

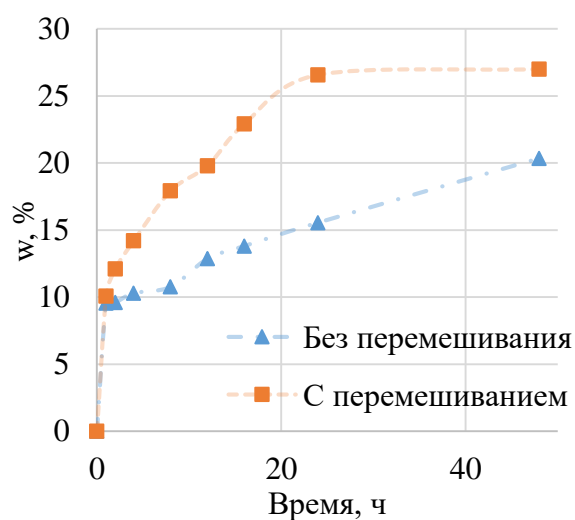


Рисунок 7 – Кинетическая кривая процесса сверхкритической адсорбции эритромицина в поры частиц хитозанового аэрогеля

адсорбция носит мономолекулярный характер, для образцов с массовой загрузкой больше 50% - полимолекулярный. Проведено математическое описание процессов адсорбции на этапе замены растворителя и сверхкритической адсорбции. В результате были получены уравнения зависимости величины адсорбции от температуры процесса с помощью уравнения Аррениуса (в случае процесса СКА) и от концентрации АФС в растворе с помощью уравнения Ленгмюра и Дубинина-Радускевича (в случае процесса МЗР). Для каждого полученного уравнения рассчитана средняя относительная ошибка. Полученные уравнения свидетельствуют о том, что при малых концентрациях АФС в растворе изопропанола адсорбция несет мономолекулярный характер, что подтверждается расчетом количества адсорбционных слоев.

Четвертая глава посвящена моделированию процессов получения частиц хитозанового аэрогеля (Рисунок 8).

На *I этапе* при моделировании стадии формирования частиц геля хитозана необходимо учитывать особенности процесса: раствор хитозана диспергируется на капли с помощью шприца или форсунки, а затем, попадает в емкость с раствором щелочи, в которой каждая капля становится частицей геля.

Первым и наиболее важным этапом является подбор основных конструктивных характеристик приемной емкости (Рисунок 9), в которой осуществляется процесс

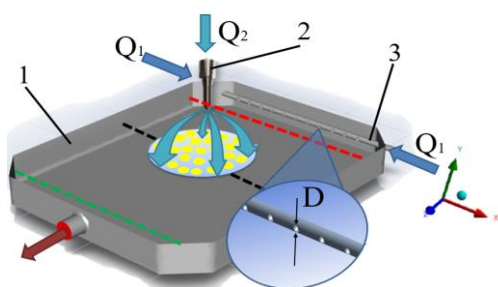


Рисунок 9 – Схематическое изображение установки для получения частиц геля хитозана: 1 – приемная емкость; 2 – распылительная форсунка; 3 – питающая трубка; Q_1 – расход раствора щелочи, мл/мин; Q_2 – расход раствора хитозана, мл/мин



Рисунок 8 – Этапы математического моделирования процессов получения частиц хитозановых аэрогелей

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.

Математическая модель приемной емкости представляет собой систему дифференциальных уравнений неразрывности и сохранения количества движения совместно с начальным условием, граничным условием на входе по скорости, граничным условием скольжения на поверхности контакта жидкости с воздухом по скорости, граничным условием

на поверхности контакта факела распыла с жидкостью, граничным условием прилипания на стенках приемной емкости. Данная модель использована для решения двух задач: первой задачей является подбор виртуальной геометрии приемной емкости для изучения ее влияния на гидродинамику движения жидкости, второй задачей является подбор характеристик питающей трубки и расхода среды через принимающую емкость при формировании частиц геля хитозана. Были определены геометрия приемной ёмкости, расход щелочного раствора в приемной емкости и характеристики питающей трубки для минимизации зон возвратных течений, а также обеспечения уноса сформировавшихся частиц геля хитозана (Рисунок 10).

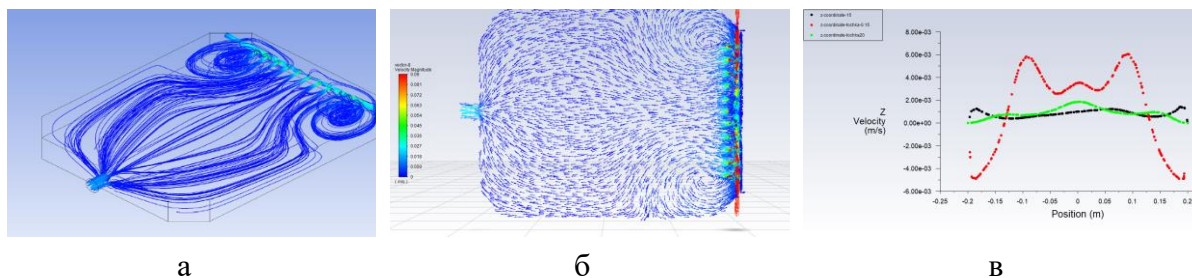


Рисунок 10 – Результаты математического моделирования процесса получения частиц хитозанового геля: а – линии тока раствора щелочи в виртуальной геометрии приемной емкости с питающей трубкой, б – распределение потока раствора щелочи при расходе 80 мл/мин и диаметре отверстий 7 мм, в – результаты расчета скорости потока раствора щелочи в приемной емкости в трех отрезках при расходе 80 мл/мин и диаметре отверстий 7 мм

Полученные результаты математического моделирования были использованы в рамках сборки физической модели пилотной установки (Рисунок 11) для проведения процесса получения частиц геля хитозана. При использовании данной установки значительно сокращается как время получения частиц, так и расход используемых материалов, по сравнению с лабораторным способом получения.

II этап математического моделирования процессов получения частиц хитозанового аэрогеля включал в себя алгоритм для расчета ступенчатой замены растворителя в порах частиц геля хитозана в каскаде аппаратов

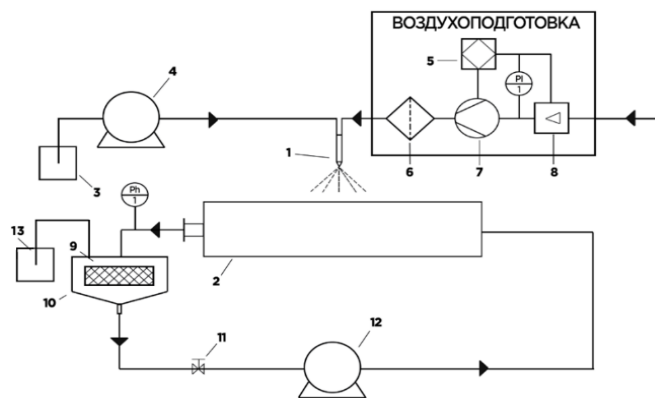


Рисунок 11 – Принципиальная схема установки для получения частиц геля хитозана: 1 – распылительная форсунка, 2 – приемная емкость, 3 – емкость с хитозаном, 4, 12 – перистальтический насос, 5 – контроллер, 6 – воздушный фильтр, 7 – компрессор, 8 – расходомер вихревой, 9 – емкость с раствором NaOH, сито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

идеального смешения с сепараторами с учетом рекуперации изопропанола. Время пребывания в аппаратах, сепарации и разбавления потоков было определено из экспериментальных кинетических кривых. Алгоритм для расчета материально баланса этапа ступенчатой замены растворителя, позволит сократить затраты на ресурсы 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 процессов получения частиц хитозановых аэрогелей на полупромышленном и промышленном уровнях.

Все этапы процессов получения частиц хитозановых аэрогелей находят отражение в *III этапе* моделирования и расчетов, а именно в разработке программного модуля по подбору параметров процессов получения частиц хитозановых аэрогелей. Для повышения эффективности и ресурсосбережения процесса получения частиц хитозановых аэрогелей на языке программирования Python в среде программирования PyChart был написан программный модуль, позволяющий подобрать необходимые параметры процесса получения частиц хитозанового аэрогеля на пилотных установках исходя из технических и экономических характеристик процесса (Рисунок 12).

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.%).

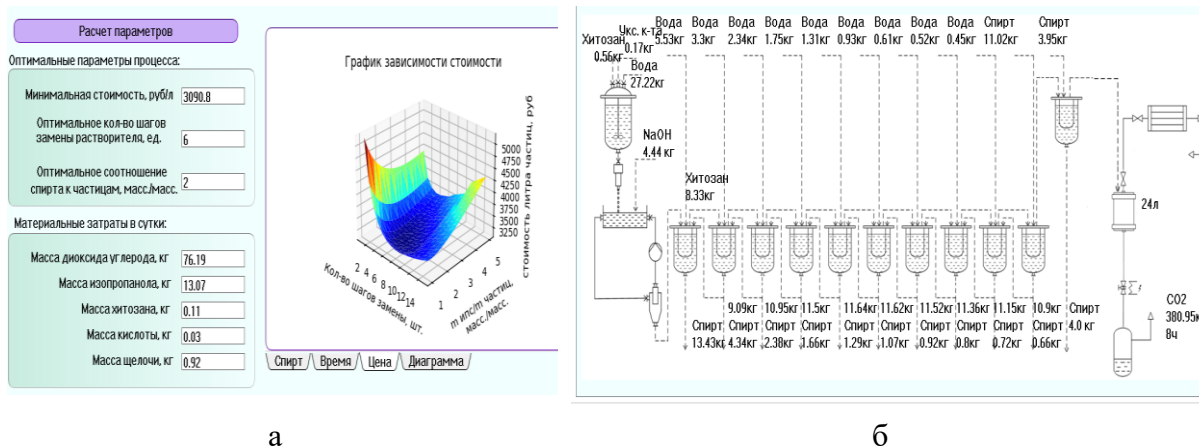


Рисунок 12 – Результат расчета при заданной производительности 6 л частиц хитозановых аэрогелей в день: а – график зависимости себестоимости одного литра частиц хитозанового аэрогеля от параметров процесса; б – результат концептуального дизайна технологической схемы

Разработанный программный модуль позволяет осуществлять концептуальный дизайн технологической схемы, рассчитывать 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Lovskaya D., Menshutina N., **Mochalova M.**, Nosov A., Grebenyuk A //Chitosan-based aerogel particles as highly effective local hemostatic agents. Production process and in vivo evaluations // **Polymers** – 2020. – Vol. 12, № 9. P. 2055. (**Q1, Web of Science, Scopus**).
2. Быков В. Н., Кадысева О. В., Гребенюк А. Н., Стрелова О. Ю., Ловская Д. Д., Лебедев А. Е., **Мочалова М. С.**//Изучение конформационного состояния и способности к смачиванию как важных показателей для оценки качества сырья хитозана и образцов местных гемостатических средств на его основе //Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №. 4. – С. 38-44. (**Web of Science, ВАК**).
3. Lebedev I., Lovskaya, D., **Mochalova M.**, Mitrofanov I., Menshutina N. // Cellular automata modeling of three-dimensional chitosan-based aerogels fibrous structures with bezier curves //Polymers. – 2021. – Т. 13. – №. 15. – С. 2511. (**Q1, Web of Science**).
4. Lovskaya D., Bezchasnyuk A., **Mochalova M.**, Tsygankov P., Lebedev A., Zorkina Y., Menshutina N. Preparation of Protein Aerogel Particles for the Development of Innovative Drug Delivery Systems //Gels. – 2022. – Т. 8. – №. 12. – С. 765. (**Q2, Web of Science, Scopus**)
5. Lebedev I., Uvarova A., **Mochalova M.**, Menshutina N. // Active Pharmaceutical Ingredients Transportation and Release from Aerogel Particles Processes Modeling //Computation. – 2022. – Т. 10. – №. 8. – С. 139. (**Q2, Web of Science, Scopus**)
6. Menshutina N., Majouga A., Uvarova A., Lovskaya D., Tsygankov P., **Mochalova M.**, ... & Silantsev A.. Chitosan Aerogel Particles as Nasal Drug Delivery Systems //Gels. – 2022. – Т. 8. – №. 12. – С. 796. (**Q2, Web of Science, Scopus**)
7. **Мочалова М. С.** и др. Исследование процесса получения частиц аэрогеля на основе хитозана с внедренным гидрохлоридом лидокаина для разработки местных гемостатических средств с анестезирующим эффектом //Российский химический журнал. – 2023. – Т. 67. – №. 2. – С. 59-66. (**ВАК**)
8. Н. В. Меньшутина, А. А. Уварова, **М. С. Мочалова** [и др.]. Биополимерные аэрогели как назальные системы доставки лекарств // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. – 2023. – Т. 1. – № 1. – С. 2-23. (**ВАК, РИНЦ, Web of Science**)
9. Suslova E., **Mochalova M.**, Lebedev A. Experimental and Theoretical Investigation of Supercritical Processes: Kinetics of Phase Transitions in Binary “2-Propanol—CO₂” System //Computation. – 2023. – Т. 11. – №. 7. – С. 122. (**Q2, Web of Science, Scopus**)
10. **Мочалова М. С.**, Сидорок, О. В., Прокофьев, Е. В., Ловская, Д. Д., & Меньшутина, Н. В. Получение биополимерных аэрогелей для использования в фармацевтике и медицине //Успехи в химии и химической технологии, 2017, Т. 31, №12, С.193., (**РИНЦ**)
11. **Мочалова М. С.**, Ловская Д. Д., Меньшутина Н. В. Исследование процесса получения частиц аэрогеля на основе хитозана для применения их в качестве кровоостанавливающих средств //Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том 34, С. 95, (**РИНЦ**)
12. К. М. Демкин, Д. С. Комарова, **М. С. Мочалова**, Д. Д. Ловская/ Исследование процесса сверхкритической адсорбции активного фармацевтического ингредиента в хитозановые аэрогели на примере лидокаина // Успехи в химии и химической технологии. — 2022. — Т. 36, № 11. — С. 47–50. (**РИНЦ**)
13. Демкин К. М., **Мочалова М. С.**, Ловская Д. Д. Статистическая обработка данных по свойствам и размерам частиц // Успехи в химии и химической технологии. — 2022. — Т. 36, № 13. — С. 262. (**РИНЦ**)
14. Комарова Д. С., **Мочалова М. С.**, Ловская Д. Д. Исследование процесса получения биополимерных аэрогелей с различной концентрацией хитозана // Успехи в химии и химической технологии. — 2021. — Т. 35, № 3. — С. 238. (**РИНЦ**)
15. Демкин К. М., **Мочалова М. С.**, Комарова Д. С., Ловская Д. Д. Исследование структуры и свойств частиц хитозановых аэрогелей для применения в медицине //Успехи в

- химии и химической технологии // Успехи в химии и химической технологии. — 2021. — Т. 35, № 10. — С. 245. **(РИНЦ)**
16. Комарова Д. С., Мочалова М. С., Ловская Д. Д. Исследование процесса внедрения гидрохлорида лидокаина в частицы хитозанового аэрогеля для разработки местного гемостатического средства с анестезирующим эффектом // Успехи в химии и химической технологии. — 2023. — Т. 37. — №. 4 (266). — С. 114-118. **(РИНЦ)**
17. Лебедев И. В., Уварова А. А., Мочалова М. С., Безчаснюк А. Н., Меньшутина Н. В. / Моделирование процессов транспортировки и высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из аэрогельных частиц // Информатика: проблемы, методы, технологии. — 2022. — С. 335-344. **(РИНЦ)**
18. Ловская Д. Д. и др. Исследование структуры и свойств аэрогелей на основе хитозана, полученных с использованием технологии сверхкритических флюидов // С24 Сверхкритические флюиды (СКФ): фундаментальные основы, технологии, инновации: Сборник тезисов докладов XI Научно-практической конференции с международным участием (21-25 июня 2021 г., г. Новосибирск)– Новосибирск: ИК СО РАН, 2021. ISBN 978-5-906376-34-3. — 2021. — С. 416.
19. Лебедев И.В., Уварова А.А., Мочалова М.С., Безчаснюк А.Н., Меньшутина Н.В. Моделирование процессов транспортировки и высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из аэрогельных частиц в сборнике XXII Международная конференция «Информатика: проблемы, методы, технологии» 10-12 февраля, издательство ВГУ (Воронеж) – 2022.
20. Мочалова, М. С., Комарова, Д. С., Ловская, Д. Д. Получение фармацевтической композиции хитозановый аэрогель-лидокаин для использования в качестве функциональных гемостатических средств. XIII Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем» 27-30 июня 2022 г., г. Архангельск. Редакционная коллегия, 74.
21. Уварова А. А., Ловская Д. Д., Мочалова М. С. Исследование процессов получения хитозановых аэрогелей в форме микрочастиц методом распыления с использованием форсунки // XIII Всероссийская школа-конференция молодых учёных имени В.В. Лунина «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем». — 2022. — С. 148.
22. Биополимерные аэрогели для назальной доставки лекарств в мозг Мочалова М.С., Уварова А.А., Ловская Д.Д. в сборнике XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», Нальчик, Эльбрус, Россия, 3–8 июля 2023, место издания "Принт Центр" Нальчик, тезисы, с. 283-283.
23. Комарова Д.С., Мочалова М.С., Демкин К.М., Ловская Д.Д. Исследование заполненности адсорбционного слоя гидрохлоридом лидокаина на хитозановом аэрогеле в сборнике // XII Научно-практическая конференция с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» Тезисы докладов 03 – 08 июля 2023 г. г. Тверь, тезисы.
24. Мочалова М.С., Ловская Д.Д. Исследование процесса получения частиц аэрогеля на основе хитозана для использования их в качестве кровоостанавливающих средств // Вызовы времени: инновационные технологии и оборудование для фармацевтической промышленности и медицины, издательство Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева" (Москва), тезисы, 2020 г., с. 42-44.
25. Lovskaya D.D., Mochalova M.S., Menshutina N.V. The process of obtaining aerogel particles based on chitosan for use as medical devices // Conference proceedings of the Second International Youth Summer School «Aerogels: from laboratory to industry», Москва, 2019 год, тезисы, с. 46-47.
26. Мочалова М.С., Уварова А.А., Ловская Д.Д. Хитозановые аэрогели для использования в медицине и фармацевтике в сборнике // XIX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», Нальчик, Эльбрус, Россия, 4–9 июля 2022, место издания "Принт Центр" Нальчик, тезисы
27. Mochalova M., Menshutina N.V. Organic aerogels: application in medicine and pharmaceuticals // Российско-Швейцарский семинар "Инновационные технологии для разработки медицинского оборудования и новых лекарств вне политики" — Москва — 2023г.

28. Мочалова М. С., Ловская Д. Д., Меньшутина Н. В. Исследование процесса получения частиц аэрогеля на основе хитозана для применения их в качестве кровоостанавливающих средств // XXXIV Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2020» — Т. 34. — С. 95
29. К. М. Демкин, Д. С. Комарова, М. С. Мочалова, Д. Д. Ловская/ Исследование процесса сверхкритической адсорбции активного фармацевтического ингредиента в хитозановые аэрогели на примере лидокаина // XXXVI Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2022» — Т. 36, № 11. — С. 47–50.
30. Демкин К. М., Мочалова М. С., Ловская Д. Д. Статистическая обработка данных по свойствам и размерам частиц // XXXVI Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2022». — Т. 36, № 13. — С. 262.
31. Комарова Д. С., Мочалова М. С., Ловская Д. Д. Исследование процесса получения биополимерных аэрогелей с различной концентрацией хитозана // XXXV Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2021». — Т. 35, № 3. — С. 238.
32. Демкин К. М., Мочалова М. С., Комарова Д. С., Ловская Д. Д. Исследование структуры и свойств частиц хитозановых аэрогелей для применения в медицине //Успехи в химии и химической технологии // XXXV Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2021». — Т. 35, № 10. — С. 245.
33. Комарова Д. С., Мочалова М. С., Ловская Д. Д. Исследование процесса внедрения гидрохлорида лидокаина в частицы хитозанового аэрогеля для разработки местного гемостатического средства с анестезирующим эффектом // XXXVII Международной конференции молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2023» – Т. 37. – №. 4 (266). – С. 114-118.

ПАТЕНТЫ

1. Ловская Д. Д., Мочалова М. С., Комарова Д.С. «Гемостатические частицы на основе хитозана с внедренными активными субстанциями и способ их получения» (Заявка № 2023113337/04(028237) от 23.05.2023).