

**Физико-химический анализ
в химии твердого тела
и
материаловедении**

Огиенко Андрей Геннадьевич
К.Х.Н., с.н.с. ИНХ СО РАН

e-mail: andreyogienko@gmail.com
тел. +7 953 77 28 406

Лекция №2

Физико-химические основы методов распылительной сушки, сублимационной сушки, сверхкритических флюидных технологий. Способы реализации методов и их применение в различных областях промышленности.

Основные понятия и определения

Гомогенная система - термодинамическая система, химический состав и физические свойства во всех частях которой одинаковы или меняются непрерывно (между частями системы нет поверхностей раздела).

Гетерогенная система – термодинамическая система, в которой есть части, отделенные друг от друга макроскопически регистрируемыми границами.

Фаза – гомогенная часть гетерогенной системы, или совокупность всех таких гомогенных частей, состояние которых при заданных однородных условиях одинаково, несмотря на разделенность и на различие объема и формы граничной поверхности.

Компонент – стехиометрически определенная (\neq целочисленная стехиометрия) макроскопическая часть вещества системы, которая может быть как абстрактно выделена внутри системы в конкретном ее состоянии, так и практически отделена.

Число степеней свободы (вариантность) системы - число независимых способов, которыми можно изменить состояние системы.

* Белеванцев В.И. Система определений основных понятий термодинамики.

Основные понятия и определения

Компонент. Фаза.



Стакан с водой
 $K=1, \Phi=1$



Стакан воды со льдом
 $K=1, \Phi=2$



Раствор соли
 $K=2, \Phi=1$

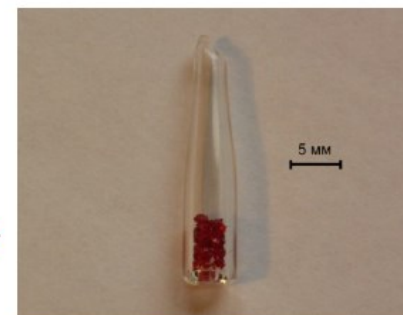


Раствор соли
над осадком
 $K=2, \Phi=2$



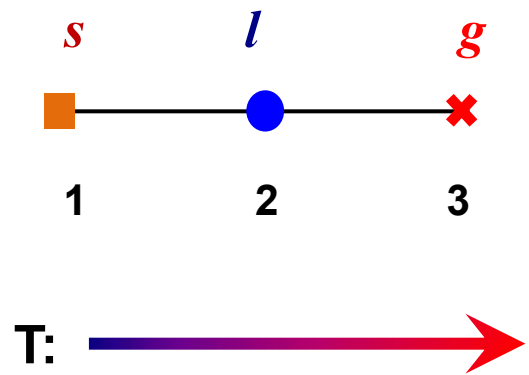
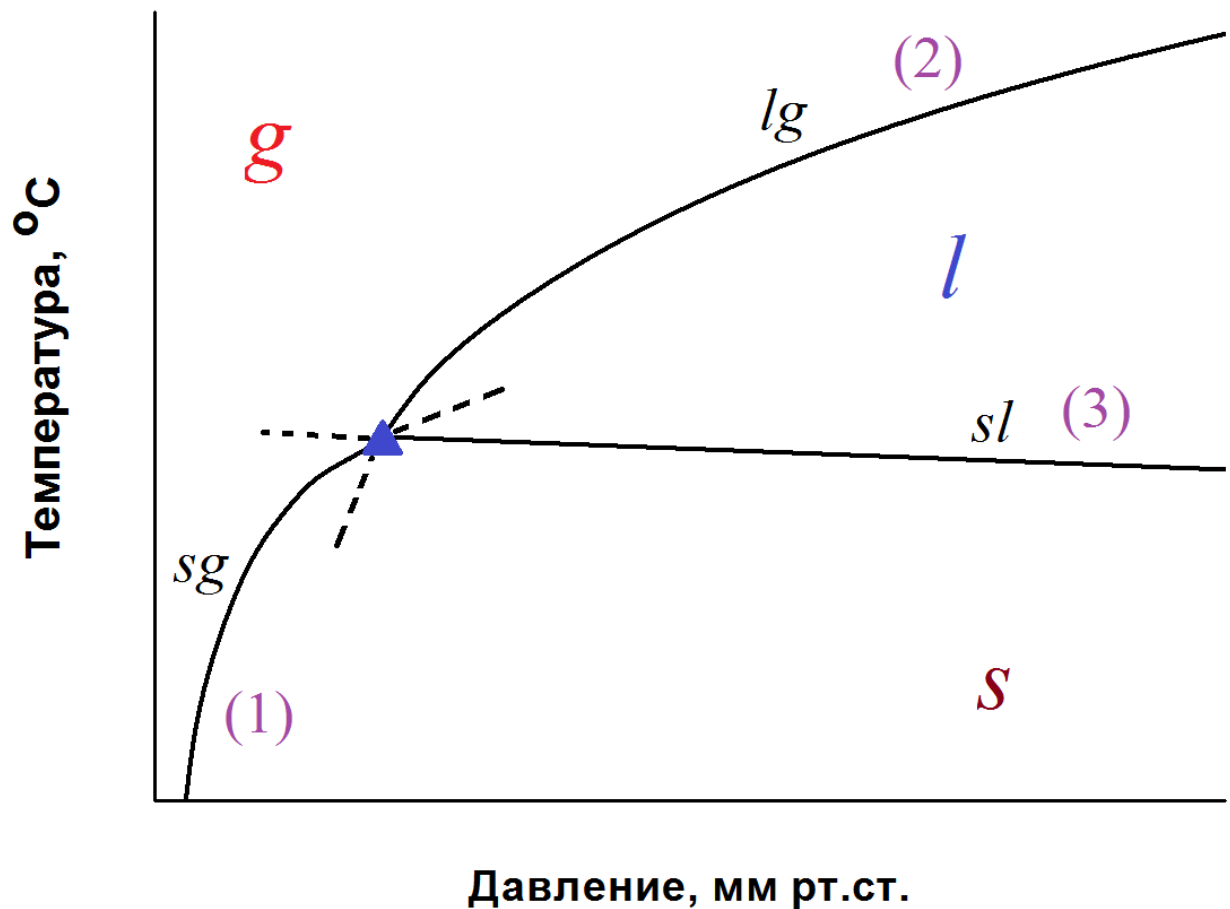
Запаянная ампула с раствором NaCl
 $K=?, \Phi=?$

Запаянная ампула с кристаллами
(содержит следы растворителя)
 $K=?, \Phi=?$



Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Использование правила фаз для анализа фазовых равновесий

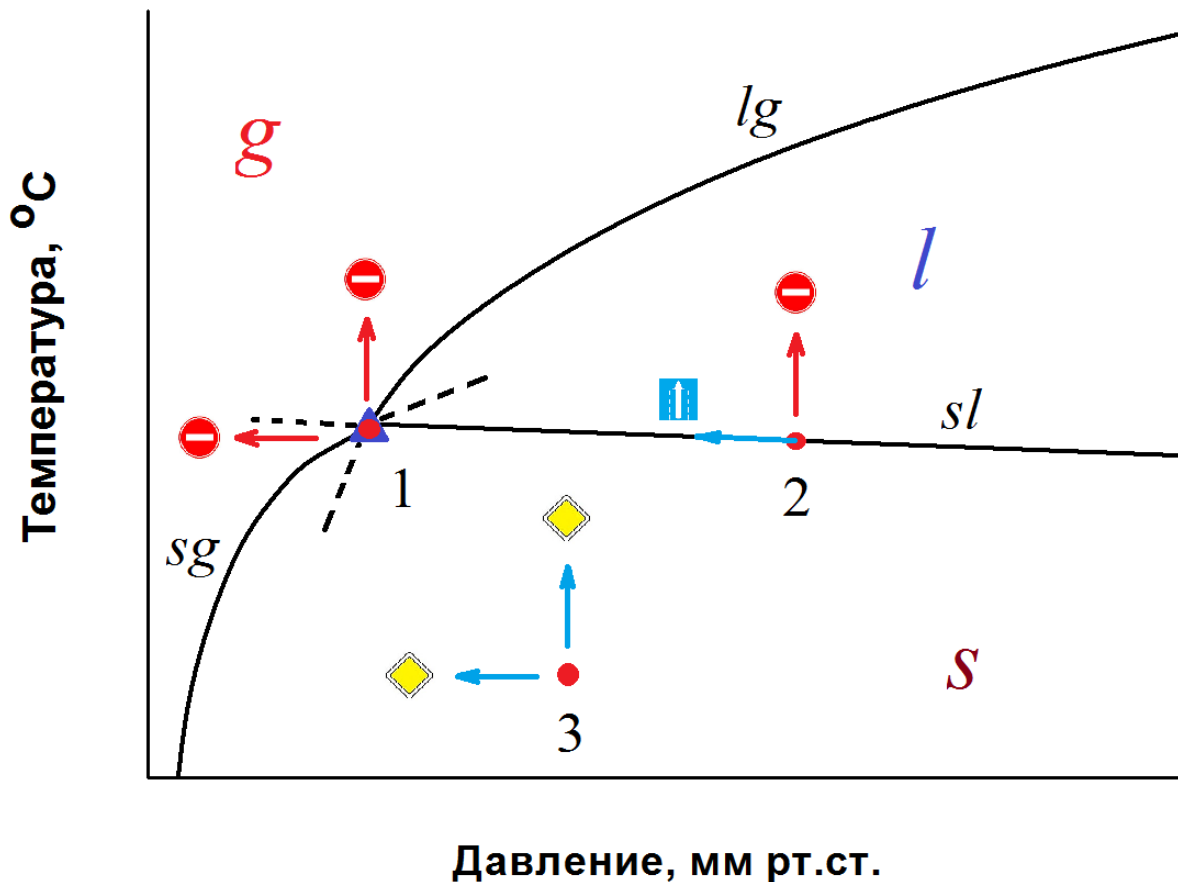


Обозначения:

s – твердая фаза; *l* – жидкая фаза; *g* – пар.
sl - кривая плавления; *sg* – кривая сублимации; *lg* – кривая кипения.

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Использование правила фаз для анализа фазовых равновесий



$$f = K - \Phi + 2 \quad (T, P)$$

$\Phi = 3. f = 0$
нонвариантное равновесие
(точка 1)

$\Phi = 2. f = 1$
моновариантное равновесие
(точка 2)

$\Phi = 1. f = 2$
дивариантное равновесие
(точка 3)

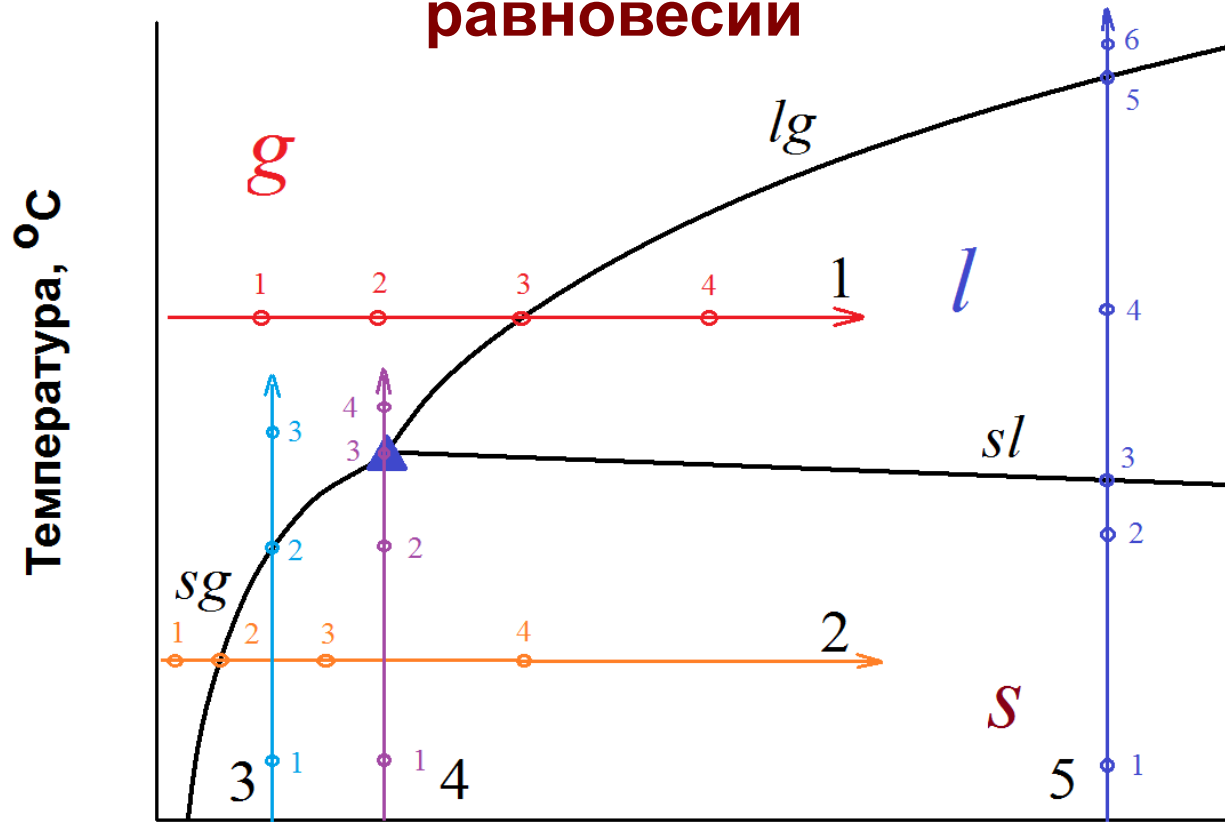
Обозначения:

s – твердая фаза; *l* – жидкая фаза; *g* – пар.

sl - кривая плавления; *sg* – кривая сублимации; *lg* – кривая кипения.

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Использование правила фаз для анализа фазовых равновесий



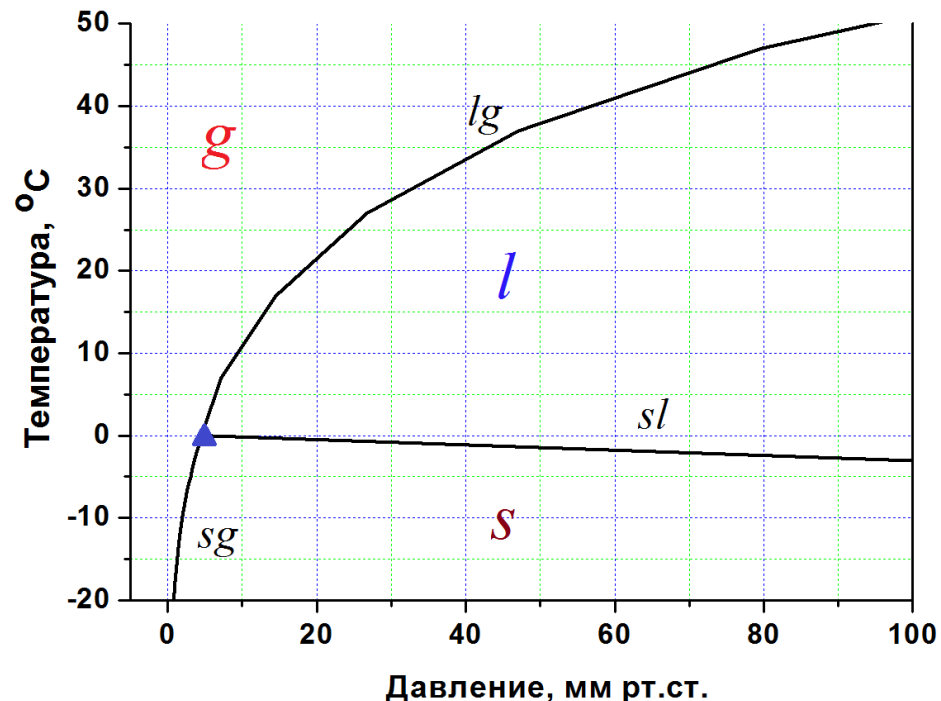
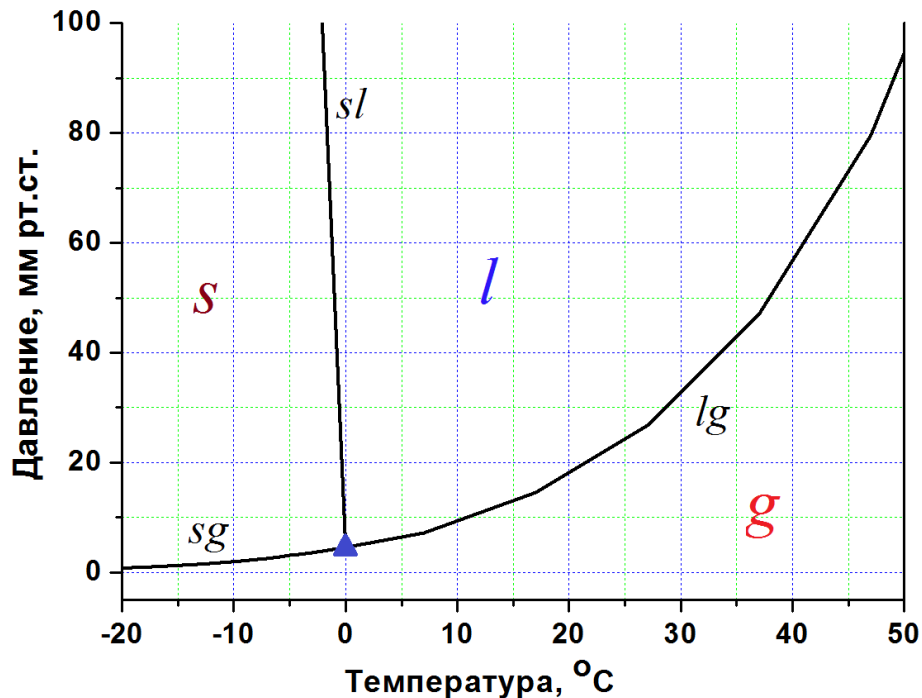
ВОПРОСЫ:

Давление, мм рт.ст.

1. Определите, какие фазовые превращения будут происходить в системе при изотермическом повышении давления (маршруты №№ 1, 2).
2. Определите, какие фазовые превращения будут происходить в системе при изобарном повышении температуры (маршруты №№ 3 - 5).

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

pT - и Tr - проекции



Обозначения:

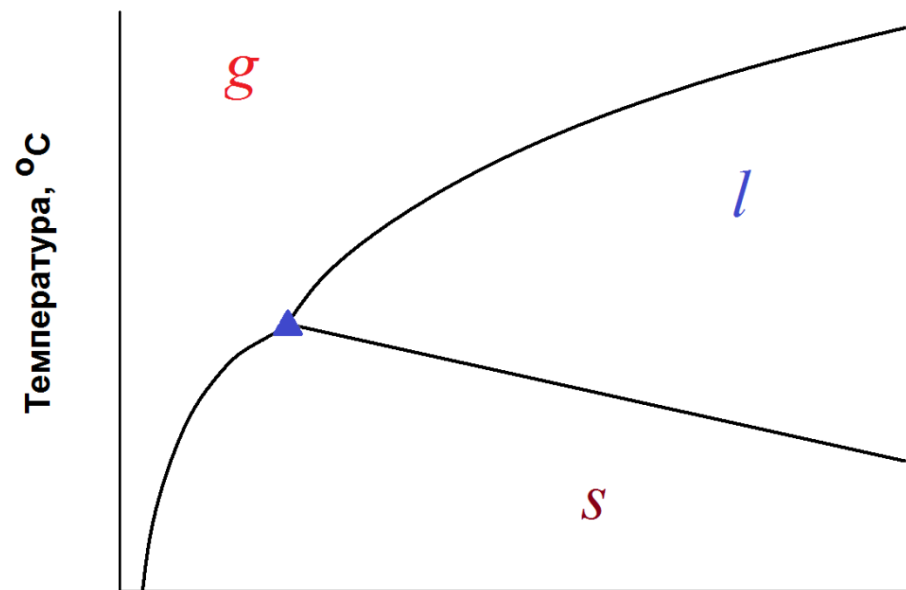
s – твердая фаза; l – жидкая фаза; g – пар.

sl – кривая плавления; sg – кривая сублимации; lg – кривая кипения.

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

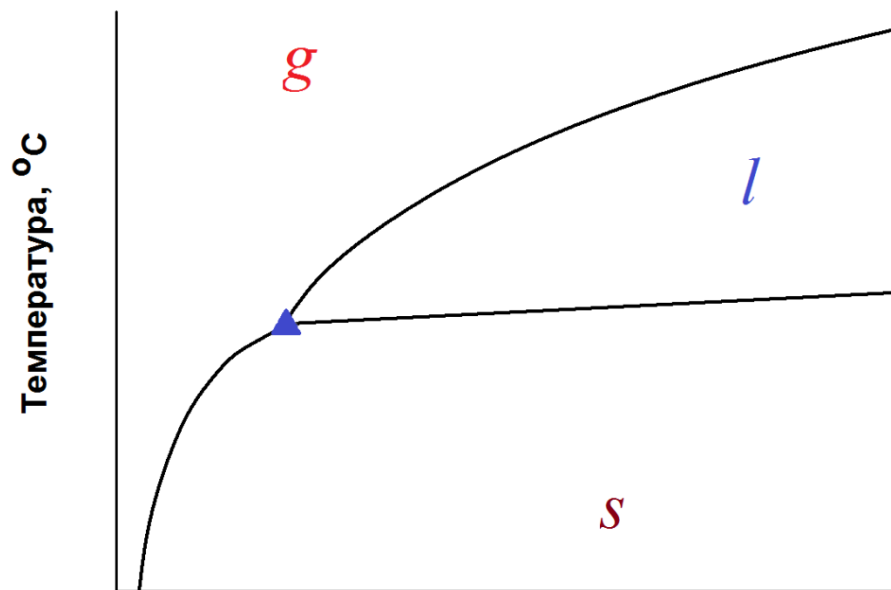
Наклон кривой плавления

$$dp / dT < 0$$



Давление, мм рт.ст.

$$dp / dT > 0$$



Давление, мм рт.ст.

Обозначения:

s – твердая фаза; *l* – жидкая фаза; *g* – пар.

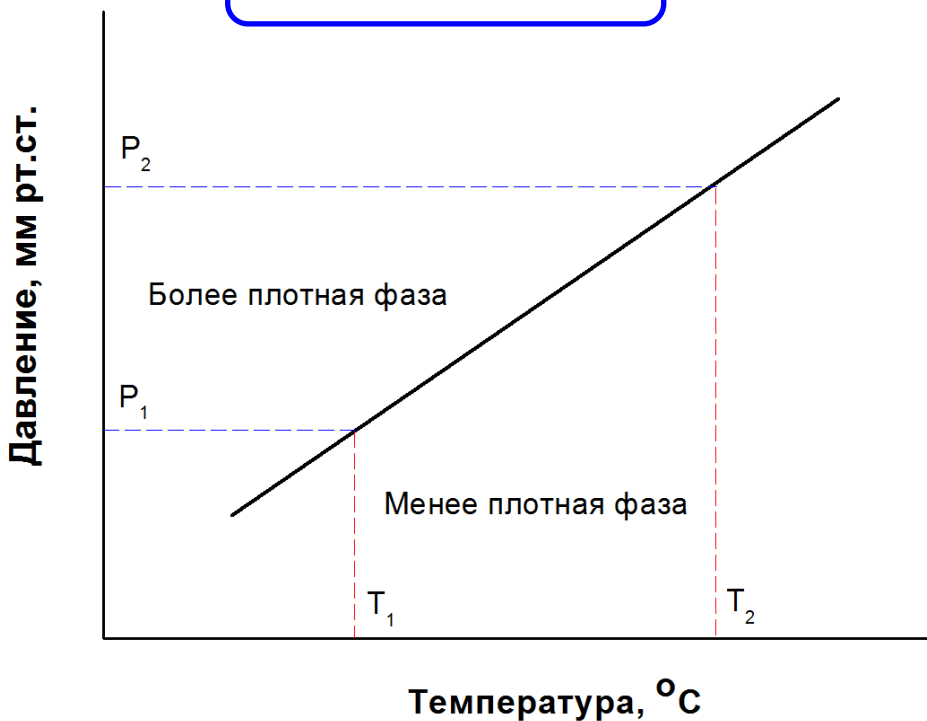
sl - кривая плавления; *sg* – кривая сублимации; *lg* – кривая кипения.

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

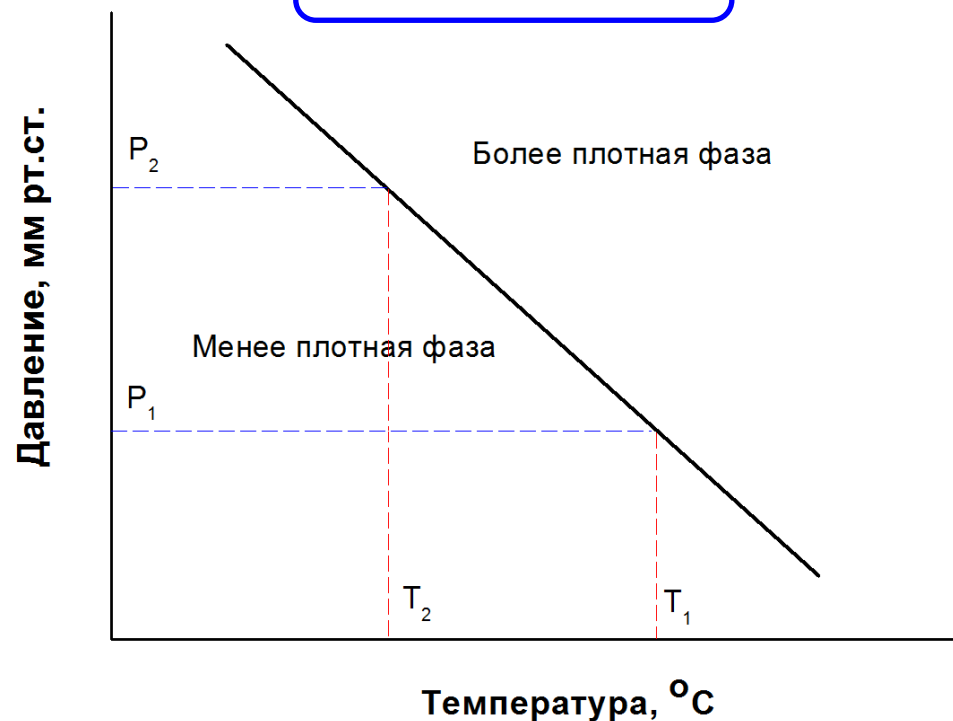
Наклон кривой / соотношение плотностей сосуществующих фаз

$$dp / dT = \Delta H / T \Delta V \quad \{V = M/\rho\} \quad dp / dT \sim (\rho_2 - \rho_1)$$

$$dp / dT > 0$$

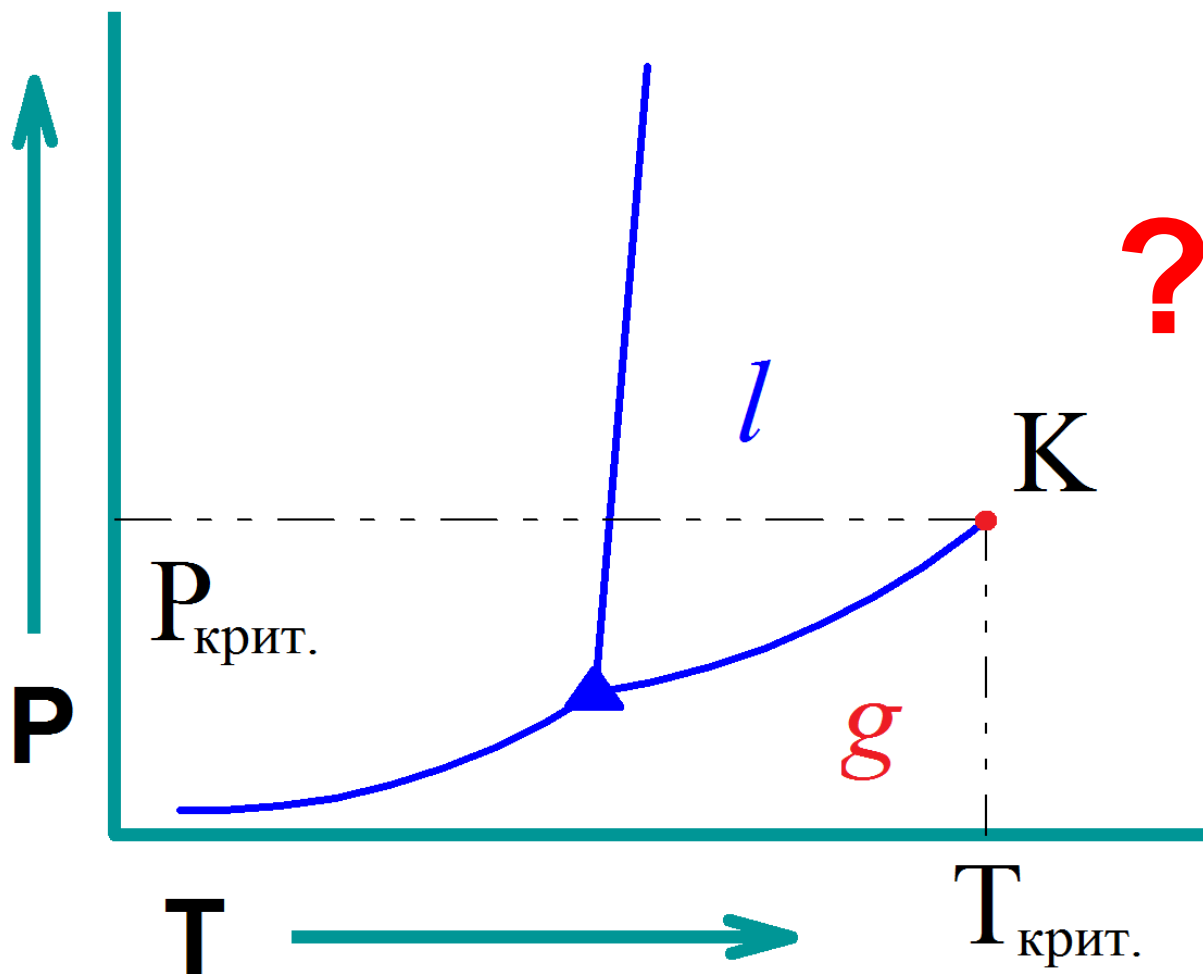


$$dp / dT < 0$$



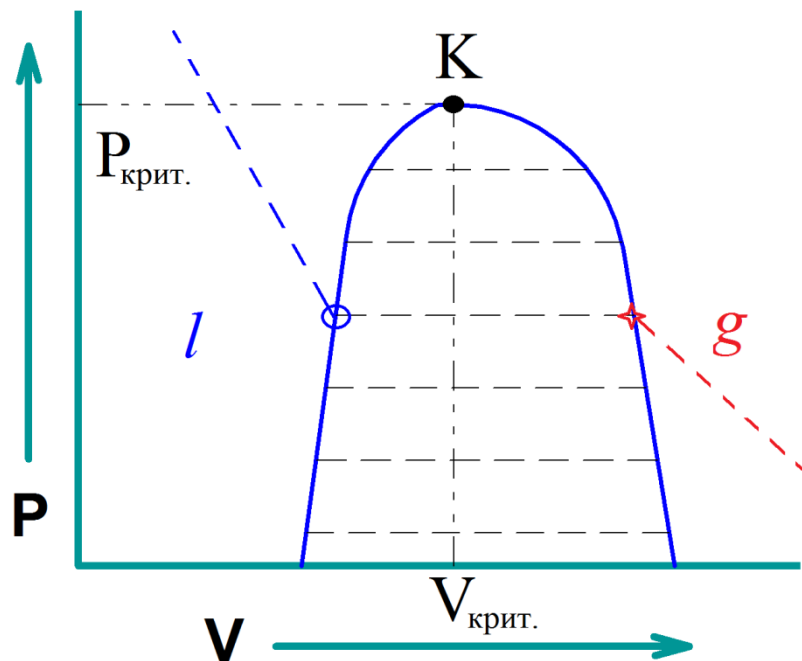
Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Критические явления



Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Критические явления



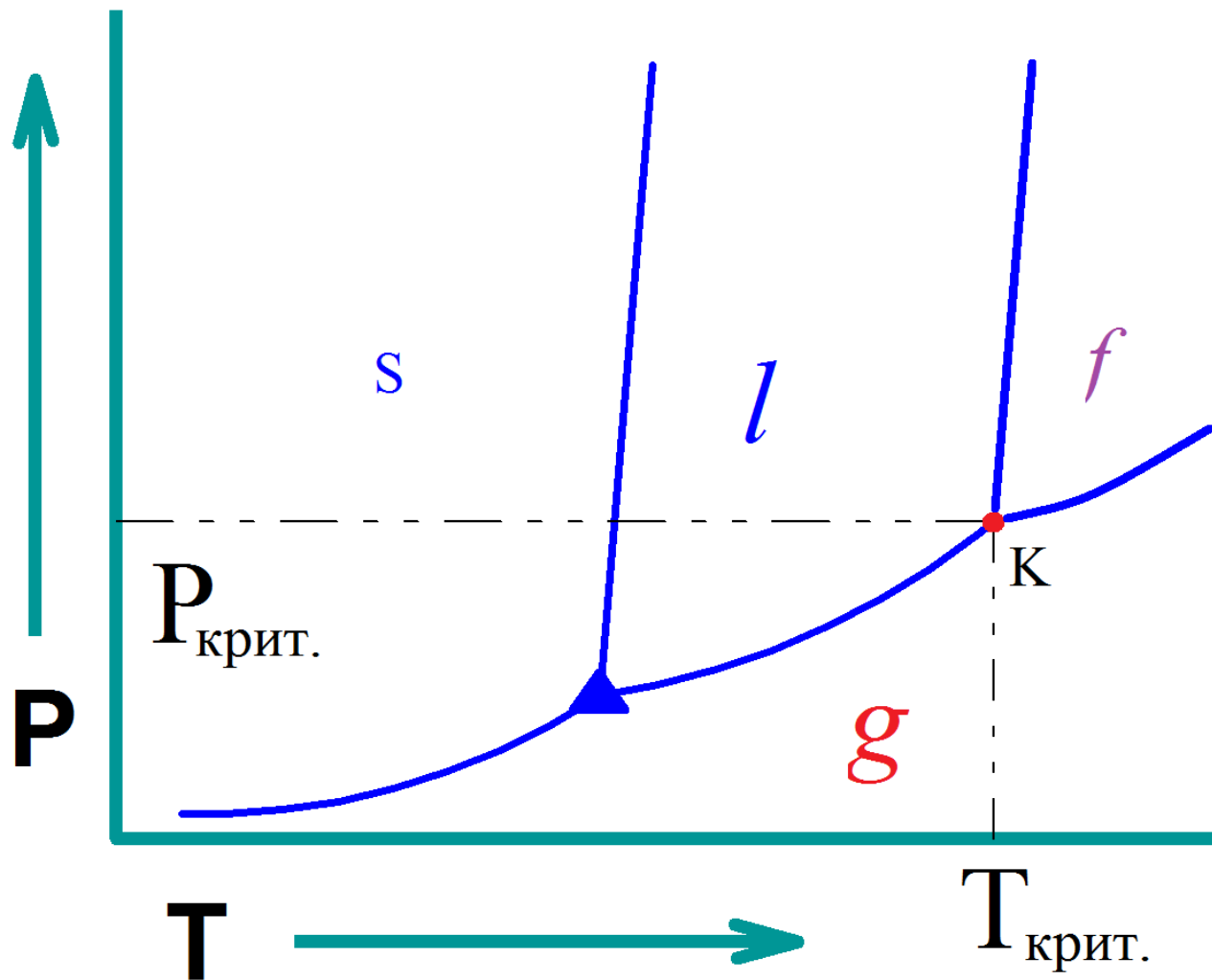
PV-зависимость жидкость-пар

	$T, \text{ K}$	$P, \text{ МПа}$	$\rho, \text{ кг/м}^3$
CO_2	303,9	7,375	468
C_2H_6	305,2	4,884	203
C_2H_4	282,1	5,041	214
C_3H_8	370	4,20	220
H_2O	646,9	22,06	322
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	513,7	6,137	276
NH_3	405,3	11,350	235

Параметры критического состояния различных веществ

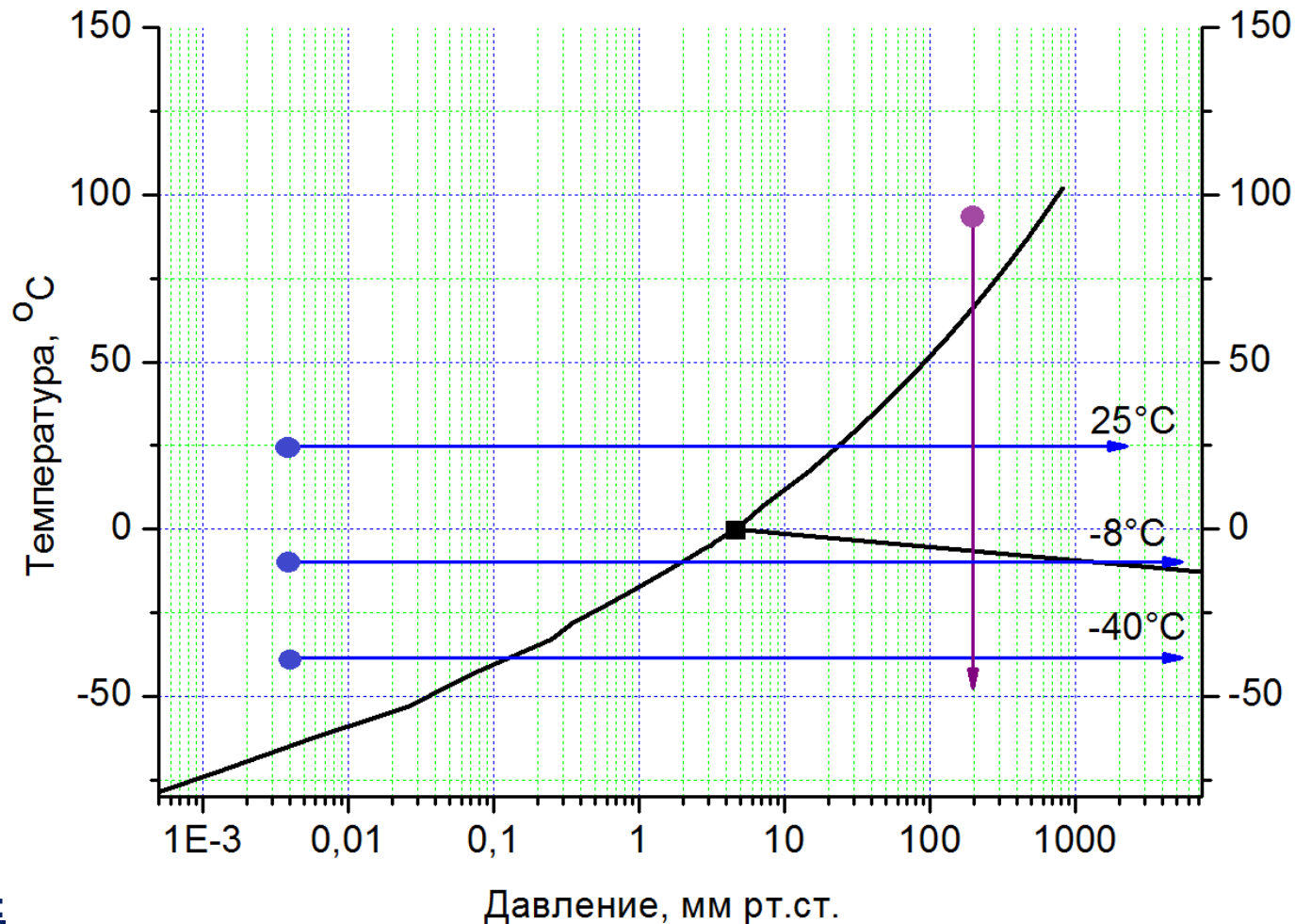
Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Критические явления



Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния воды (фрагмент)



ВОПРОСЫ:

1. Ниже какого давления вода ни при каких температурах не может существовать в жидком состоянии?
2. Определите, какие фазовые превращения будут происходить с водой, если: а) охлаждать пар под давлением 200 мм рт. ст. ? б) повышать давление водяного пара при температурах -40, -8 и 25 °C?

«Самозамораживание» в вакууме



«Самозамораживание» в вакууме

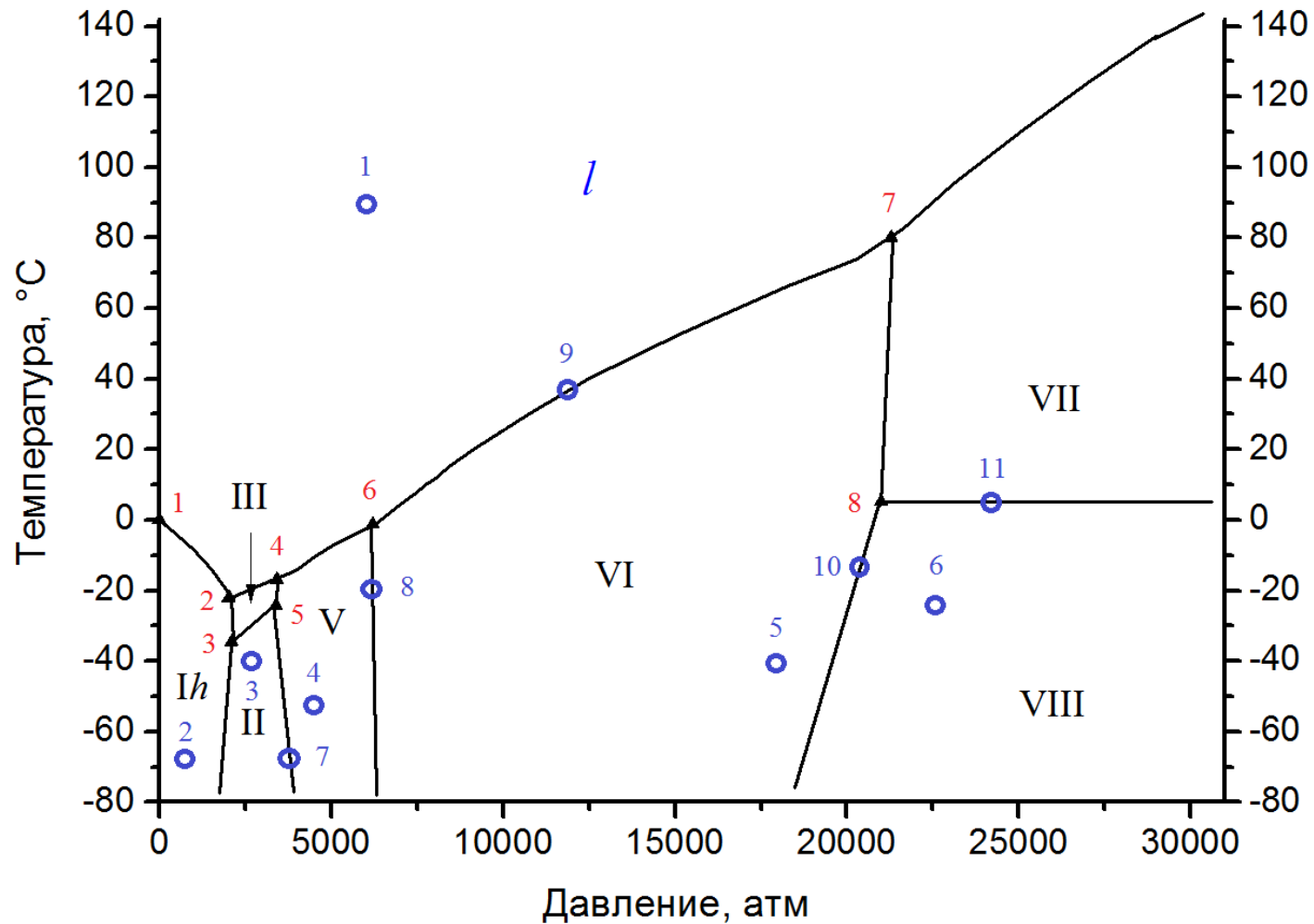
Прошло 10 минут...

Давление 760 торр → 300 мторр,
Температура падает до -18°C и ниже



Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния воды (фрагмент)

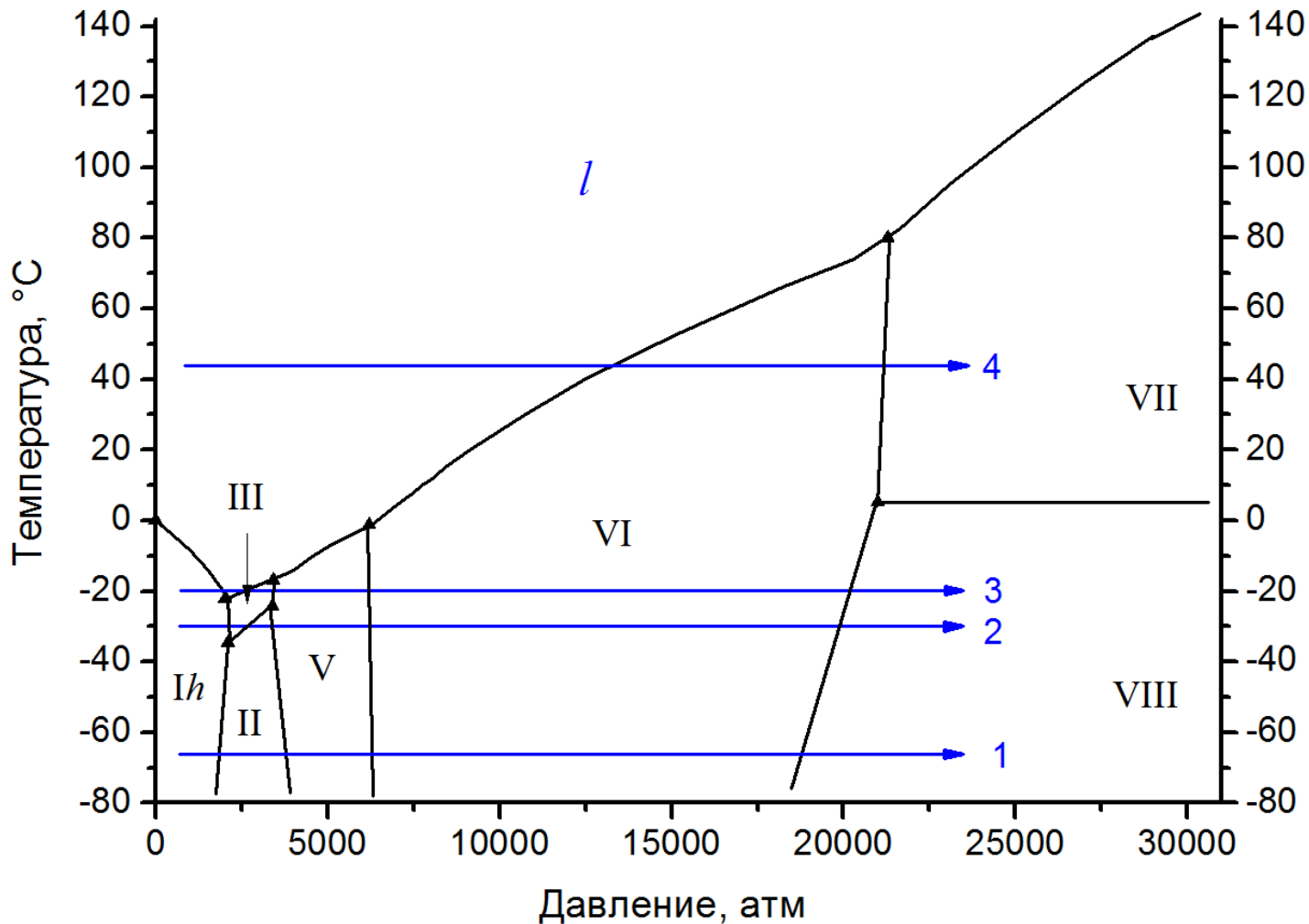


ВОПРОСЫ:

1. Какие фазы существуют в точках 1 - 11 ?
2. Определите число степеней свободы в ф.т. на полях диаграммы, на линиях и в тройных точках.
3. Какие фазы находятся в равновесии в тройных точках (1-8) и на линиях двухфазных равновесий?

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния

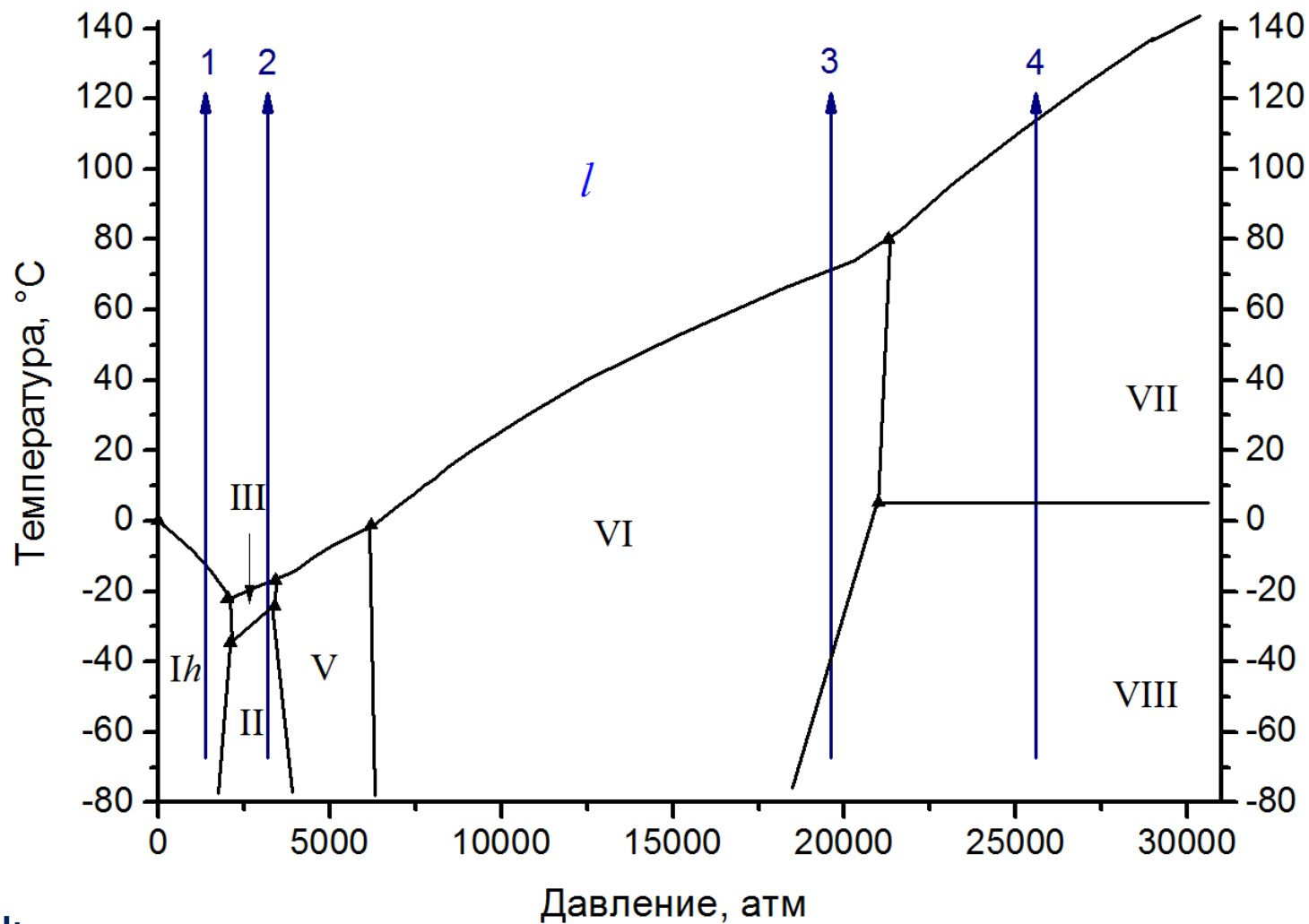


ВОПРОСЫ:

1. Опишите последовательность фазовых превращений, происходящих со льдом *Ih* и жидкой водой при повышении давления от 1 до 24 000 атм. при различных температурах (маршруты №№ 1 - 4).

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния

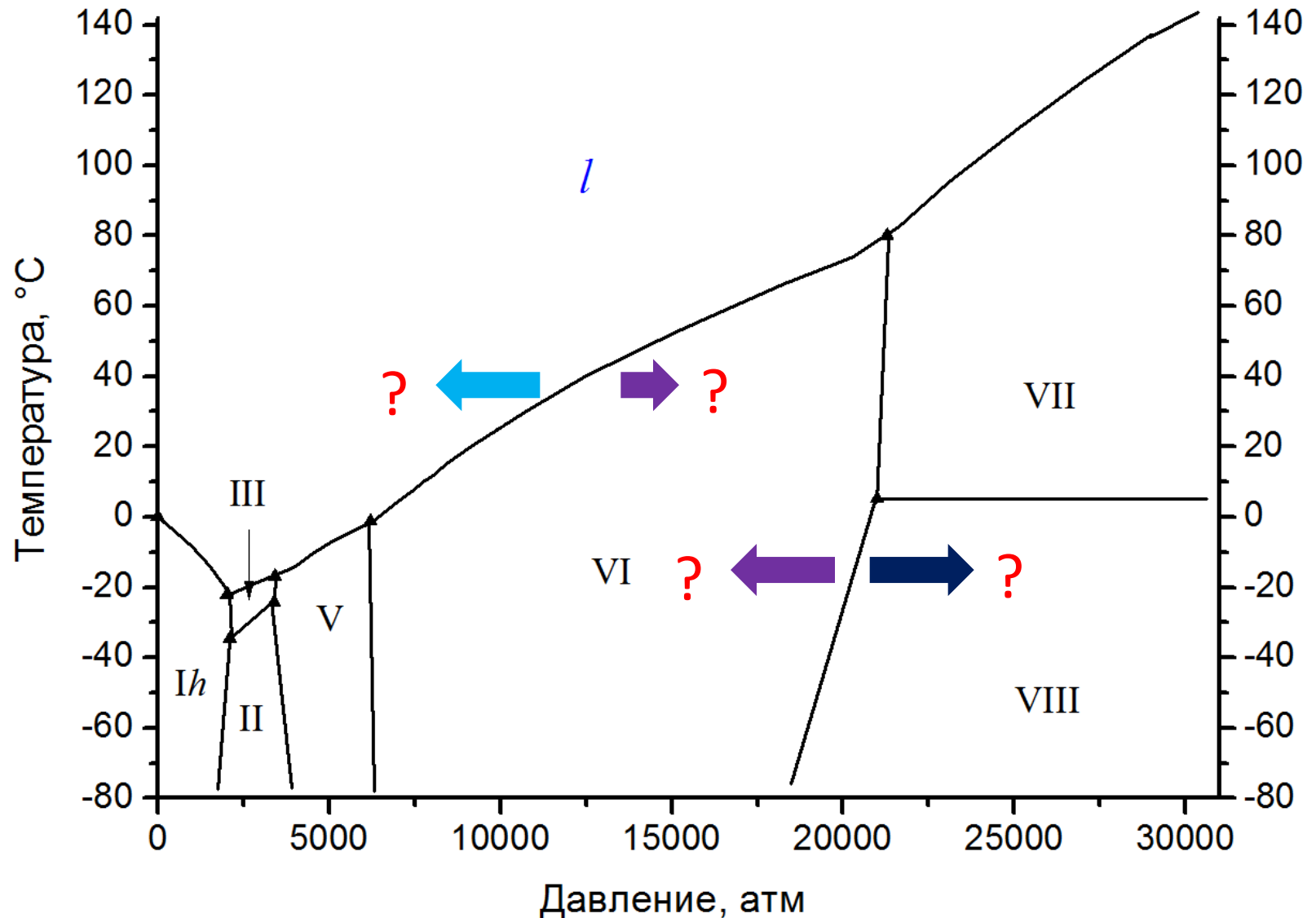


ВОПРОСЫ:

1. Опишите последовательность фазовых превращений, происходящих при нагревании льдов Ih, II и VIII от -70 до 120°C (маршруты №№ 1 - 4)?

Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния воды: как исследовать?

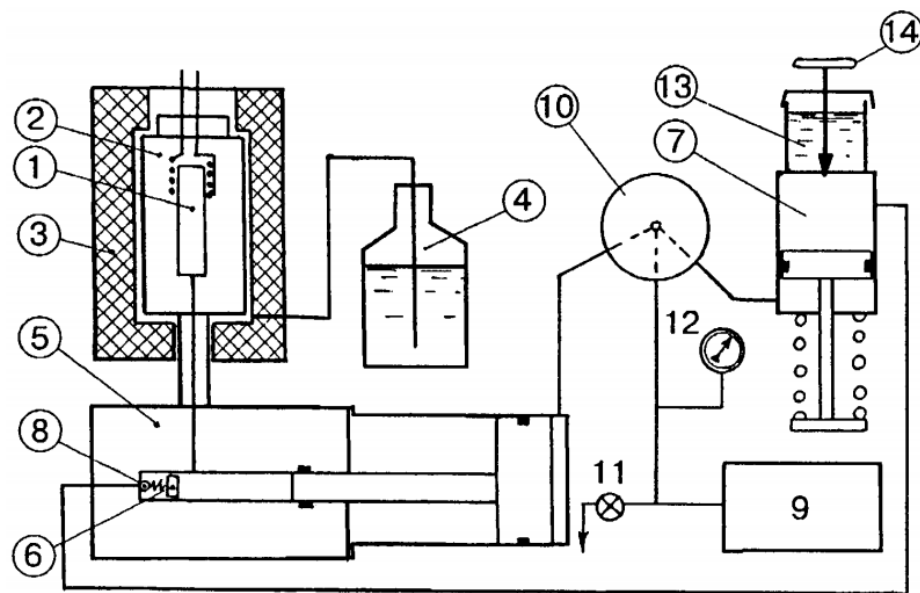


Диаграммы состояния: методы исследования

Аппаратура ДТА высокого давления: количественно



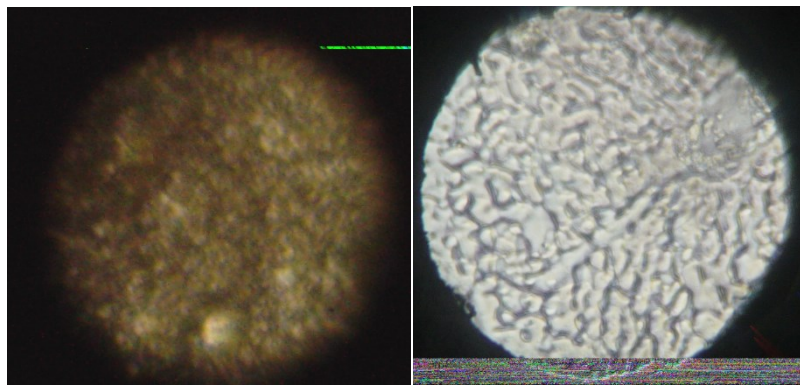
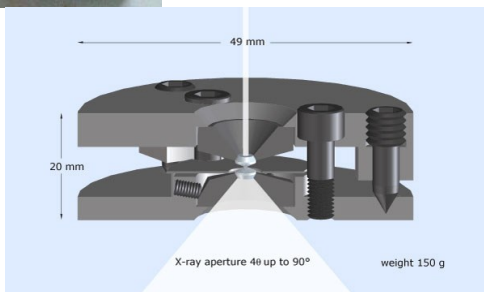
Основатель лаборатории клатратных соединений
ИНХ СО РАН
д.х.н. Дядин Ю.А. за установкой ДТА высокого
давления



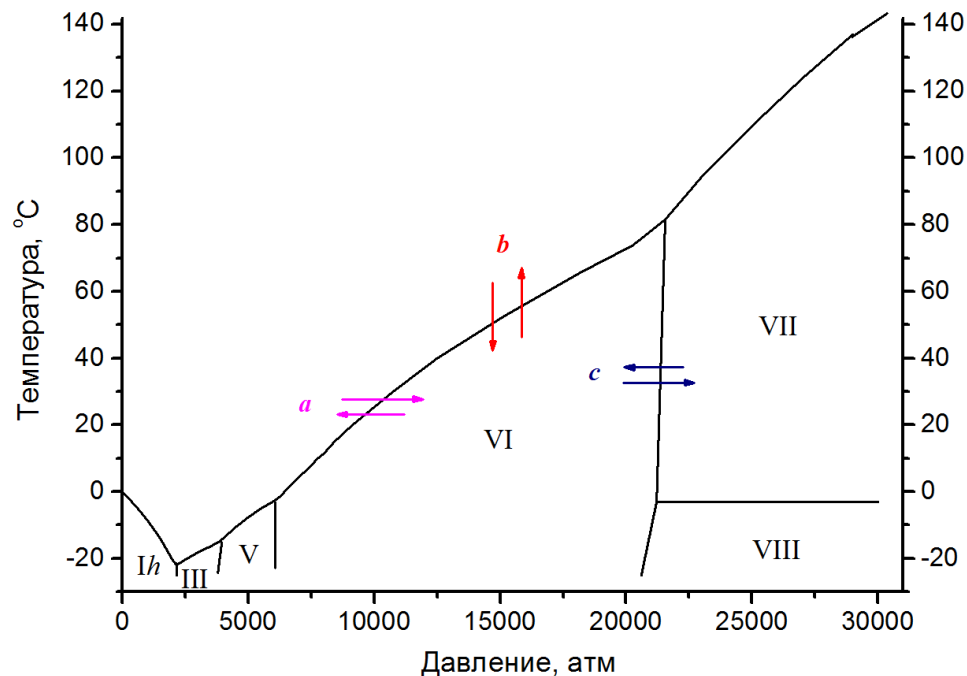
Принципиальная схема установки ДТА для
исследования разложения гидратов при давлениях
до 15000 атм.

Диаграммы состояния: методы исследования

Аппараты высокого давления с алмазными наковальнями: качественно



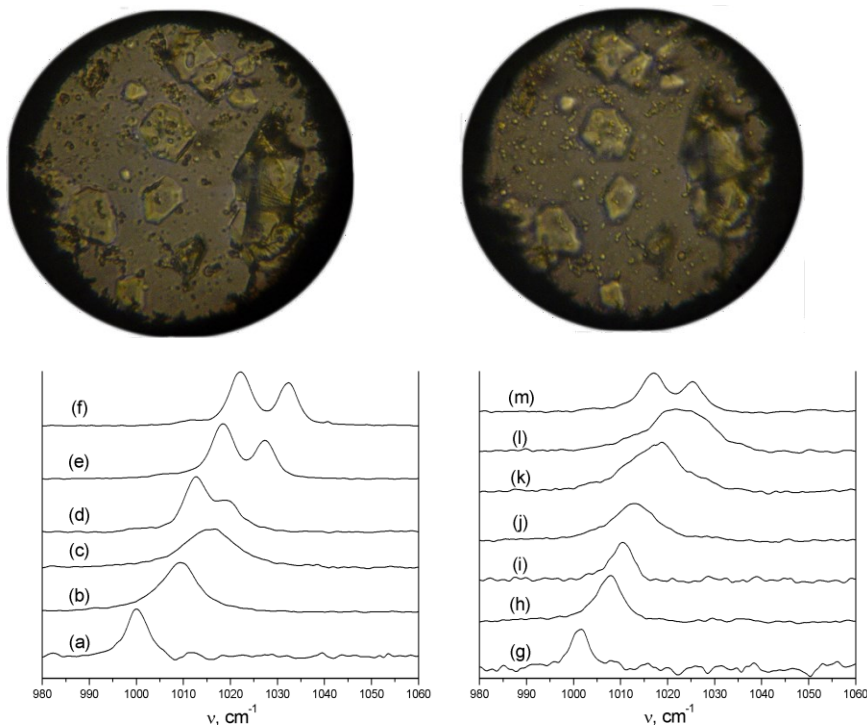
Льды высокого давления в алмазных наковальнях. Слева – фигуративная точка системы находится в области стабильности льда VI, справа – начало плавления льда VI.



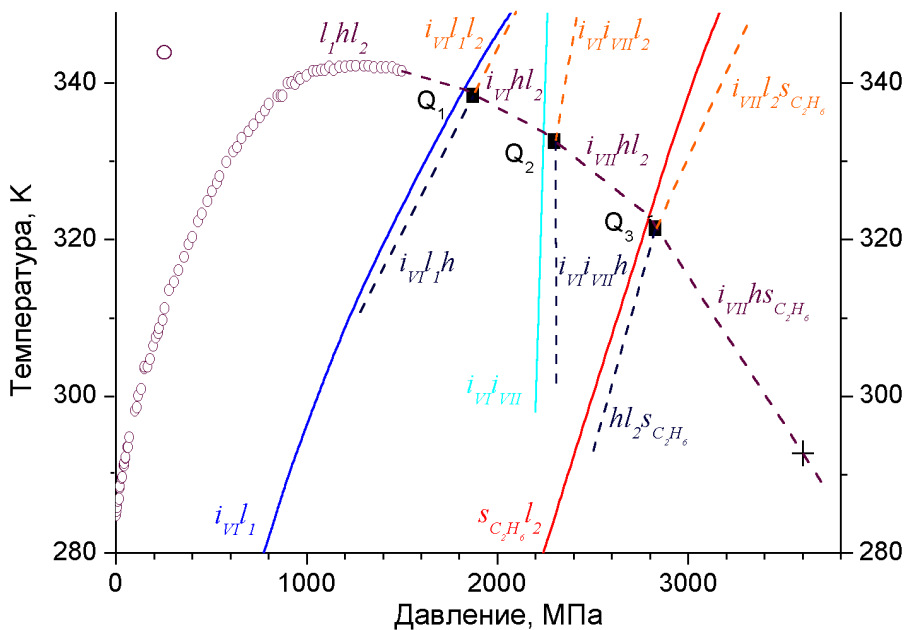
Наблюдавшиеся фазовые превращения льдов высокого давления (a – пересечение моновариантной линии $i_{VI}l$ при изотермическом повышении давления; b - пересечение моновариантной линии $i_{VI}l$ при изобарическом повышении температуры; c - пересечение моновариантной линии $i_{VI}i_{VII}$ при изотермическом повышении давления).

Диаграммы состояния: методы исследования

Аппараты высокого давления с алмазными наковальнями: количественно



Зависимость смещения пиков, отвечающих С-С колебаниям молекулы этана, от давления в спектрах чистого этана и гидрата. Жидкий этан при 550 МПа (а); 1550 МПа (b); 2660 МПа (c). Твердый этан при 2750 МПа (d); 3950 МПа (e); 4550 МПа (f). Гидрат этана КС I при 340 МПа (g); 1200 МПа (h); 1750 МПа (i); 2140 МПа (j); 2980 МПа (k); 3490 МПа (l). Разложившийся гидрат этана КС I при 3730 МПа (m).



P-T проекция фазовой диаграммы системы этан – вода

* Kurnosov A.V., Ogienko A.G., Goryanov S.V., Larionov E.G., Manakov A.Yu., Lihacheva A.Yu., Aladko E.Ya., Zhurko F.V., Voronin V.I., Berger I.F., Ancharov A.I. Phase diagram and high-pressure boundary of hydrate formation in the ethane-water system. // J. Phys. Chem. B., 2006,110, 21788–21792.

Диаграммы состояния: методы исследования PVT - установка высокого давления: количественно

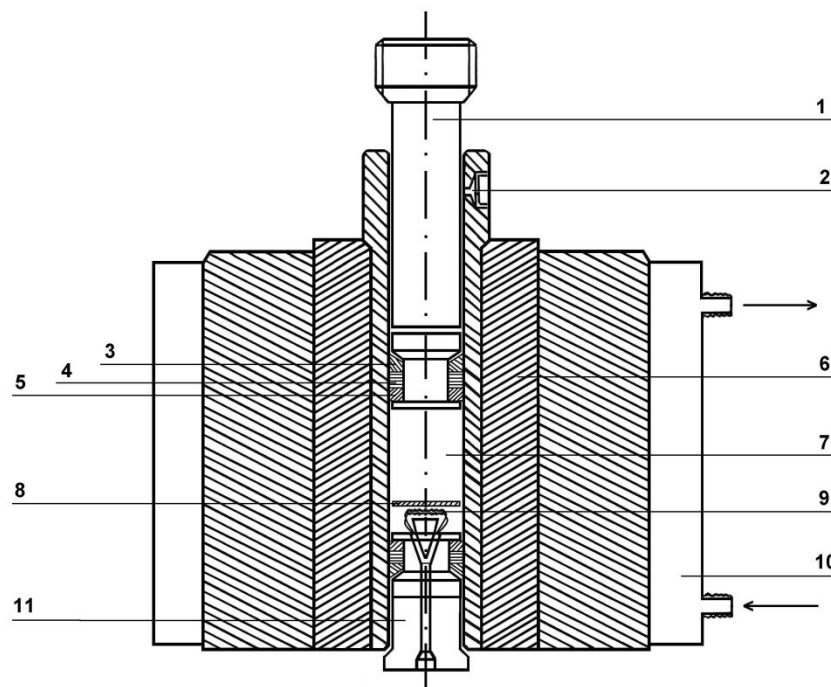
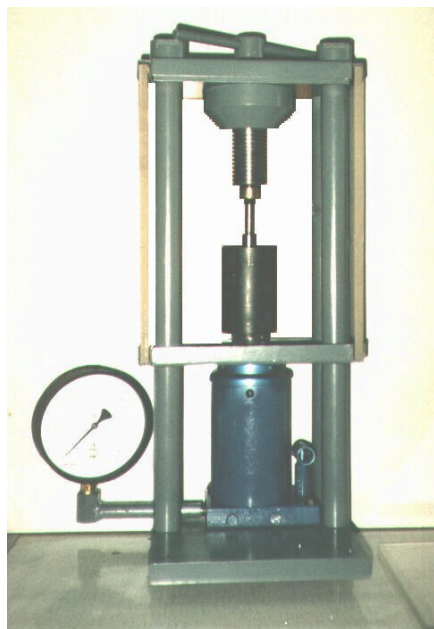
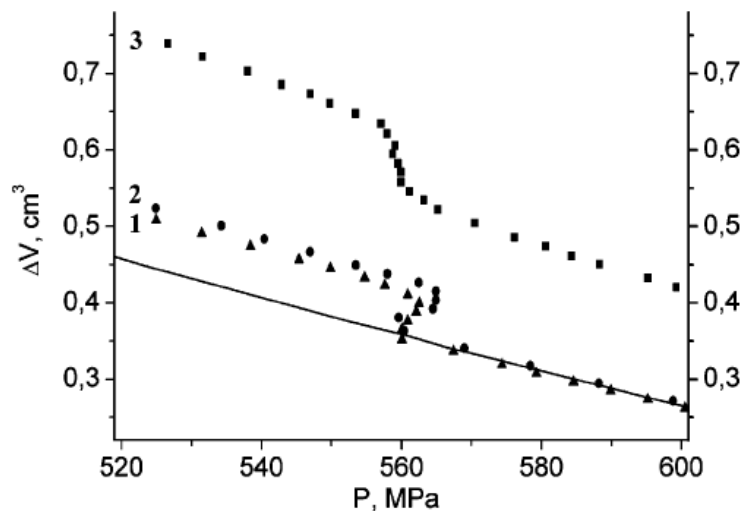


Схема аппарата высокого давления для регистрации объемных изменений при фазовых превращениях. 1 – верхний (подвижный) поршень, 2 – отверстие для капилляра подачи газа, 3 – уплотнение высокого давления, 4 – металлический индий, 5 – уплотнение низкого давления (термостойкая резина), 6 – камера, 7 – образец, 8 – изолирующая прокладка, 9 – манганиновый манометр, 10 – водяной термостат, 11 – нижний (неподвижный) поршень.

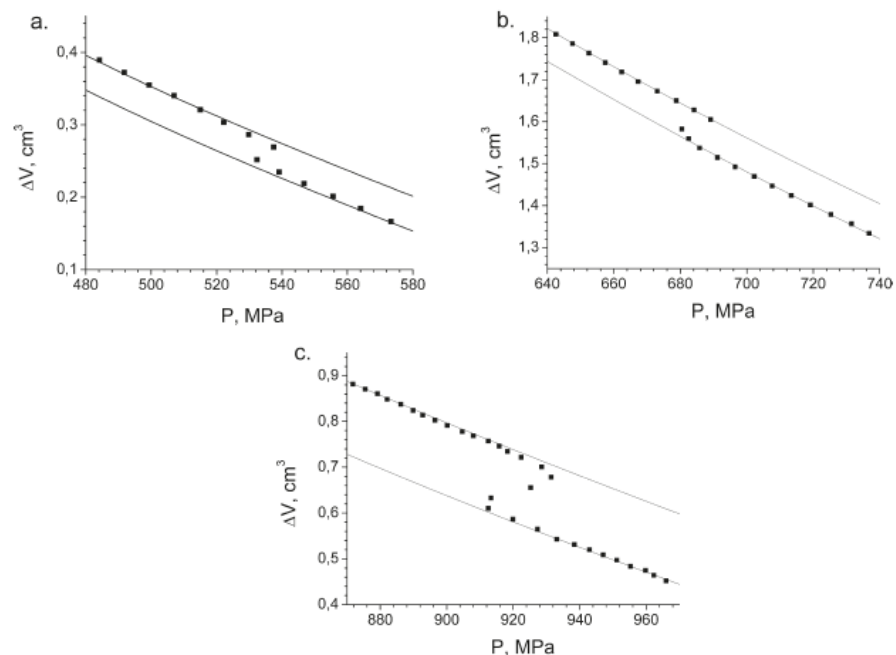
Диаграммы состояния: методы исследования

PVT - установка высокого давления: количественно



Кривые изменения объема, полученные при снижении давления.

Сплошная линия – чистый метан;
кривые 1-3 – гидрат метана ГС-III. *



Кривые изменения объема, полученные при снижении давления.

(a) GS-III → KC-II, (b) TC-IV f GS-III, T = 296 K, and
(c) PC-II → TC-IV. **

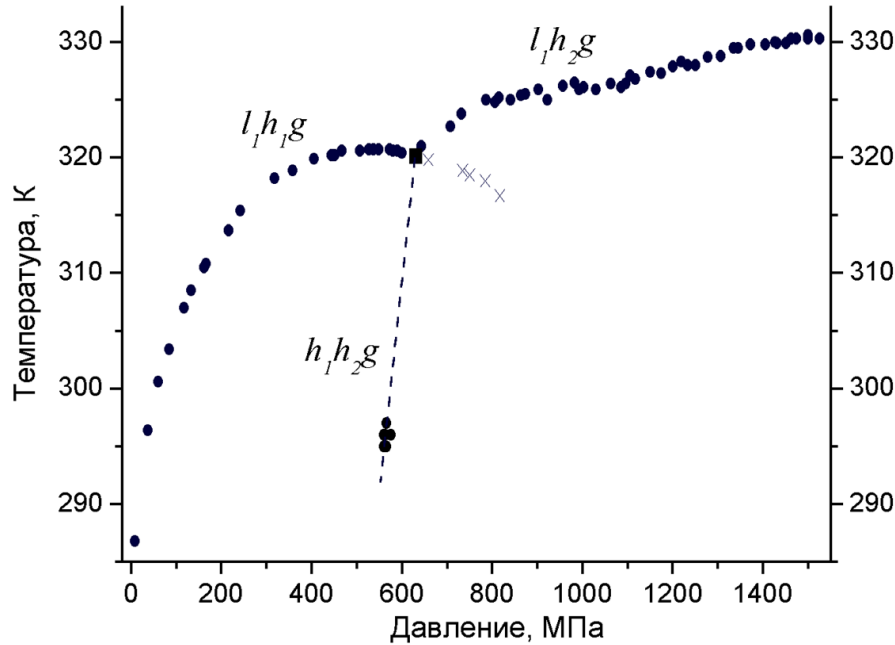
* Ogienko A.G., Tkacz M., Manakov A.Yu., Lipkowski J. First Determination of Volume Changes of the Structure H Methane Hydrate to the Cubic Structure I Methane Hydrate and Fluid Methane // J. Phys. Chem. B, 2007, 111(44), 12795–12798.

** A.Yu. Manakov, A.G. Ogienko, M.Tkacz, J. Lipkowski, A.S. Stoporev, N.V. Kutaev High-Pressure Gas Hydrates of Argon: Compositions and Equations of State // J. Phys. Chem. B, 2011, 115 (31), 9564–9569.

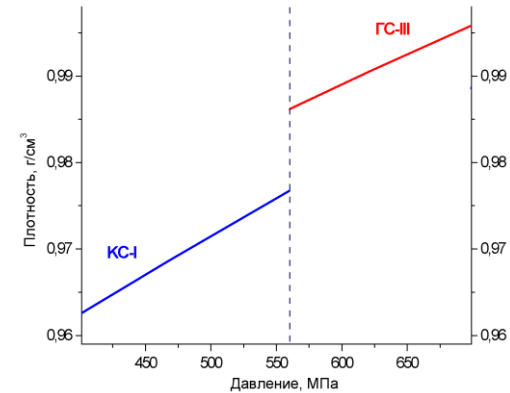
Диаграммы состояния: методы исследования

PVT - установка высокого давления: количественно

КС-I ($P_{II}-3n, 8CH_4 \cdot 46H_2O$) ← ГС-III ($P6/nmm, 8CH_4 \cdot 34H_2O$)



$$\Delta V = V_{КС-I} + V_{метан} - V_{ГС-III}$$



$$\underline{dp} / dT = \Delta H / T \Delta V$$

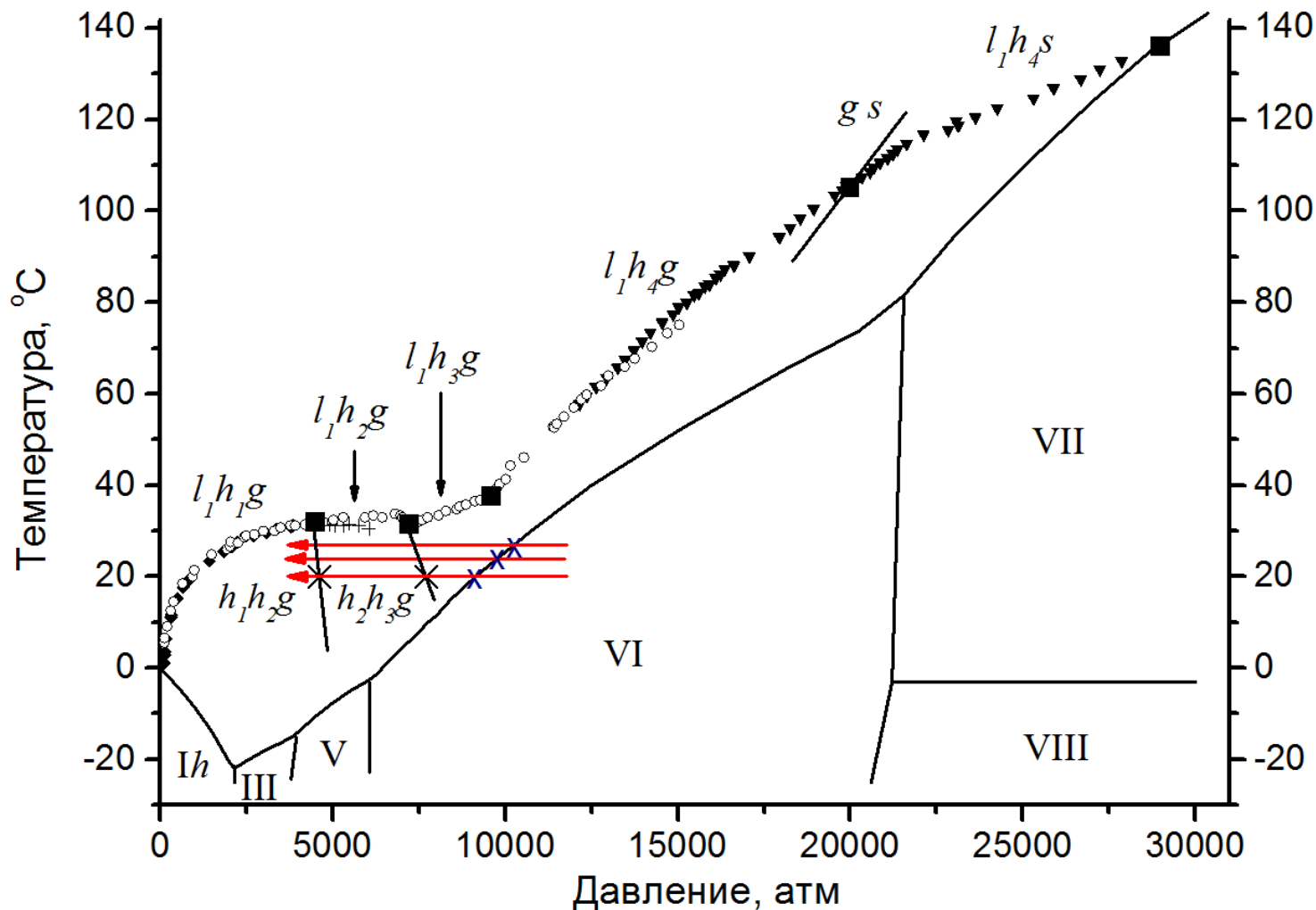
reaction: structure H \rightarrow sI hydrate + fluid CH₄

							averaged values
temp, K	296	297	296	295	295	296	
pressure, MPa	560	565	562,5	560	565	575	
ΔV , cm ³ /g H ₂ O	0.0492	0.0455	0.0440	0.0439	0.0517	0.0411	
$n(CH_4)$ in the large cavity of sH hydrate	2.73	2.66	2.65	2.65	2.78	2.59	2.68 ± 0.07^a
ΔH , J/mol H ₂ O	648	575	555	553	597	405	555 ± 81^b

* Ogienko A.G., Tkacz M., Manakov A.Yu., Lipkowski J. First Determination of Volume Changes of the Structure H Methane Hydrate to the Cubic Structure I Methane Hydrate and Fluid Methane // J. Phys. Chem. B, 2007, 111(44), 12795–12798.

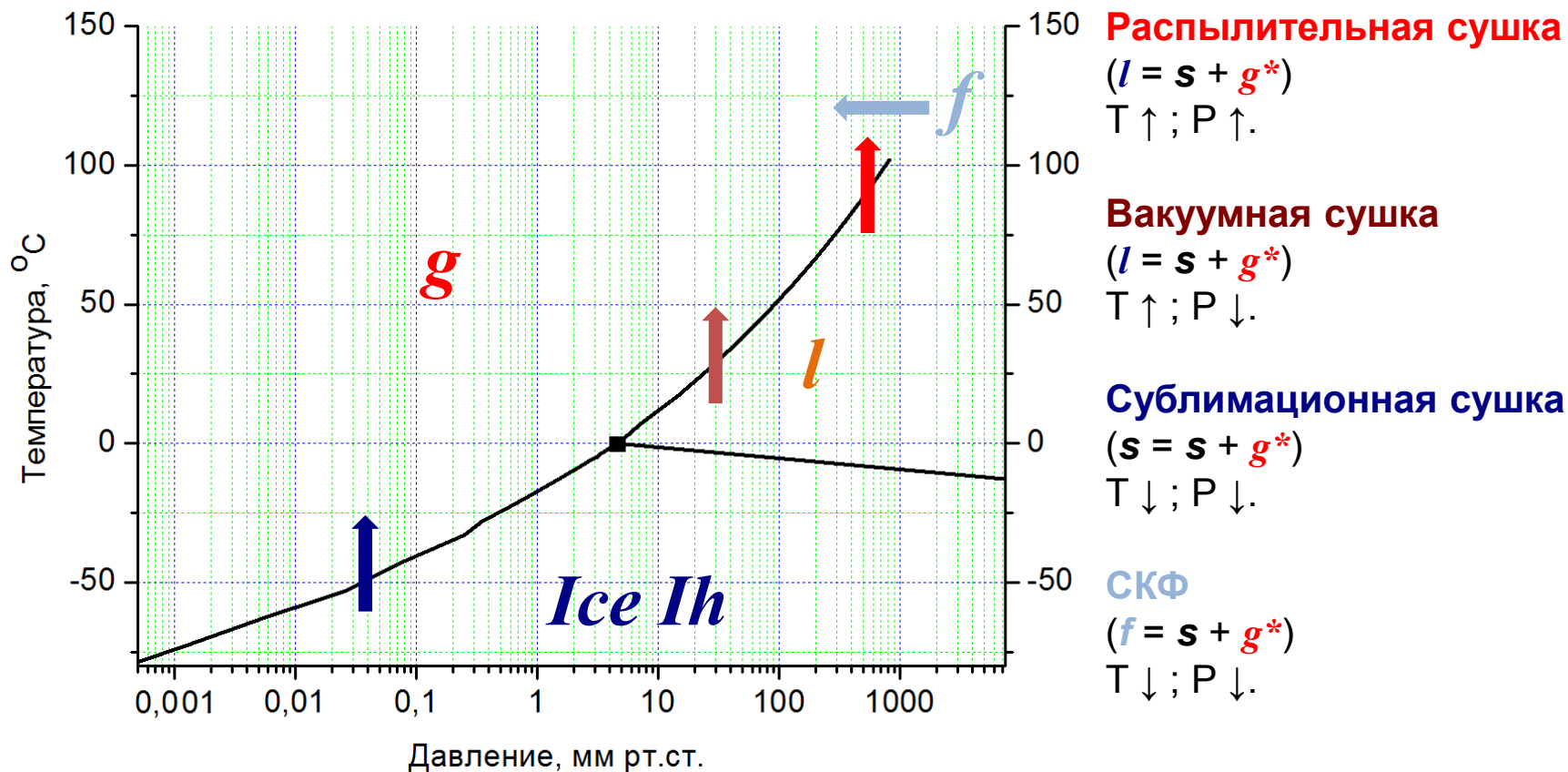
Диаграммы состояния однокомпонентных систем

Диаграмма состояния ... какой системы?



Фазовая диаграмма системы аргон – вода при давлениях до 30 кбар.

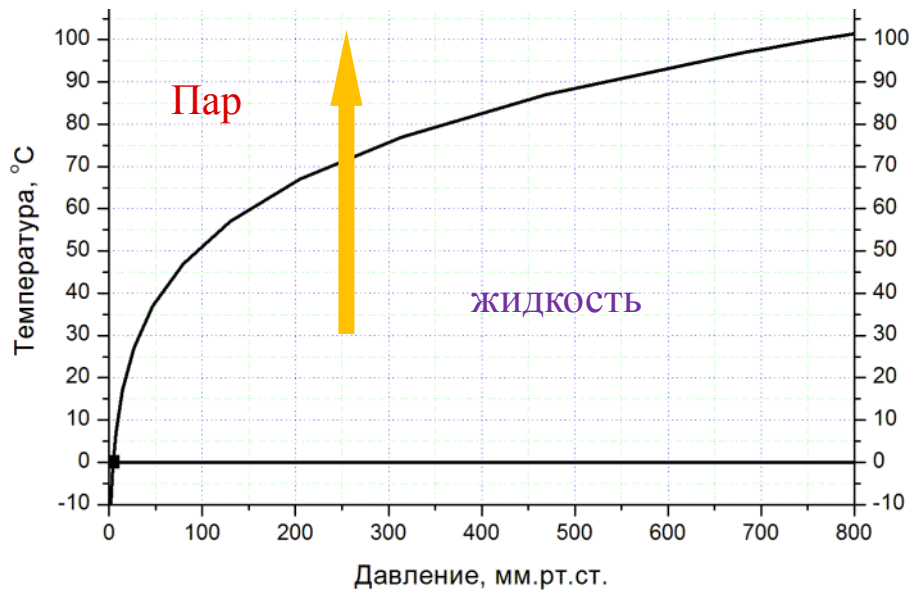
Несколько технологий На фазовой диаграмме воды



Обозначения:

l – жидкая фаза; g – пар; s – твердая фаза; f – флюидная фаза; * - удаляемая фаза

Вакуумная сушка

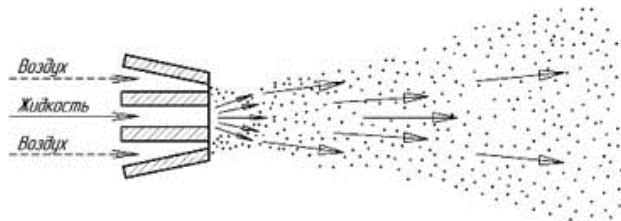


- ✓ Отгонка растворителей с высокими $T_{\text{кип}}$ (при 1 атм)
- ✓ Выделение органических веществ из растворов при $T_{\text{разл}} < T_{\text{кип}}$
- Сложности со сбором получающегося продукта

Распылительная сушка

При распылительной сушки достигается высокая интенсивность испарения влаги за счет тонкого распыления высушиваемого материала в сушильной камере, через которую движется сушильный агент (горячий воздух; перегретый пар; газы, образующиеся при сгорании топлива). Вследствие чрезвычайно высокой площади контакта высушиваемого вещества с сушильным агентом, процесс сушки завершается чрезвычайно быстро (10-ки секунд).

С точки зрения возможности управления размером частиц, распылительная сушка — самый эффективный метод производства сухих порошков из любого жидкого раствора, суспензии, эмульсии.



Самая простая схема реализации метода



Общий вид и основные модули промышленной установки распылительной сушки

*<http://www.oc-sd.co.jp>

Фильтр HEPA – «High Efficiency Particulate Air» - фильтры сверхтонкой очистки воздуха. В быту: салонный и воздушный фильтры в автомобилях; фильтры пылесосов и т.д.

Распылительная сушка

Устройства распыления жидкости

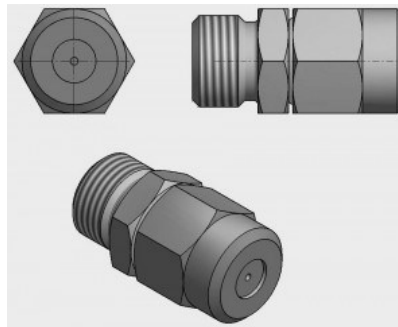
Распылитель превращает подаваемую жидкость в мелкодисперсный туман с высоким соотношением площади поверхности к объему, что обеспечивает быструю, аккуратную и бережную сушку. Выбор типа распыляющего устройства и его конструкционное оформление определяется свойствами распыляемой жидкости, необходимостью получения факела распыла определенной дисперсности, требуемой производительности, степенью сложности конструкции и обслуживания, стоимостью оборудования и его эксплуатации. Конструкция распылителя оказывает сильное влияние на характеристики конечного продукта с точки зрения размера частиц и гранулометрического распределения, формы, пористости, сыпучести и многих других параметров.

Центробежные распылители

Представляют собой лопастной, зубчатый или перфорированный диск, вращающийся на высокой скорости. Центробежная сила, обеспечиваемая электродвигателем или воздушной турбиной, превращает жидкость в распыляемый в горизонтальном направлении тонкодисперсный капельный аэрозоль.

Производительность: 1 кг – несколько тонн / час

Диаметр капли: 1 – сотни мкм.



Распылительная сушка

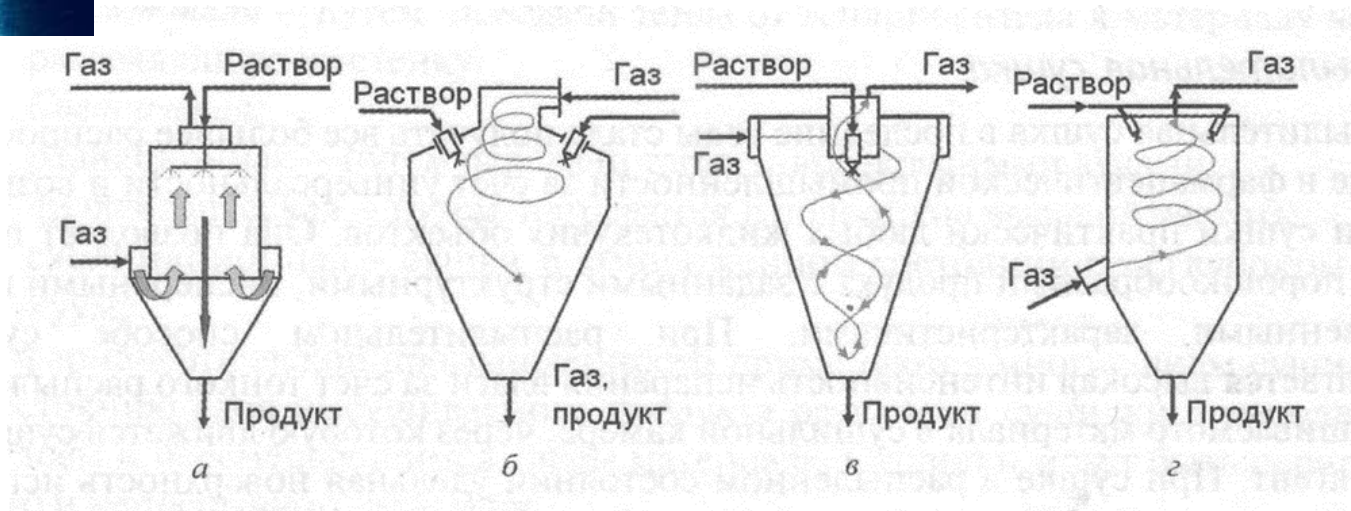
Устройства распыления жидкости

Пневматические распылители



Принцип действия: дробление раствора сжатым воздухом на отдельные мелкие частицы, которые затем выбрасываются из сопла с большой скоростью.

Конструкционное оформление сушильных установок обуславливается технологическими требованиями, типом распыляющего устройства, производительностью и т.д.



Схемы камер распылительной сушки.

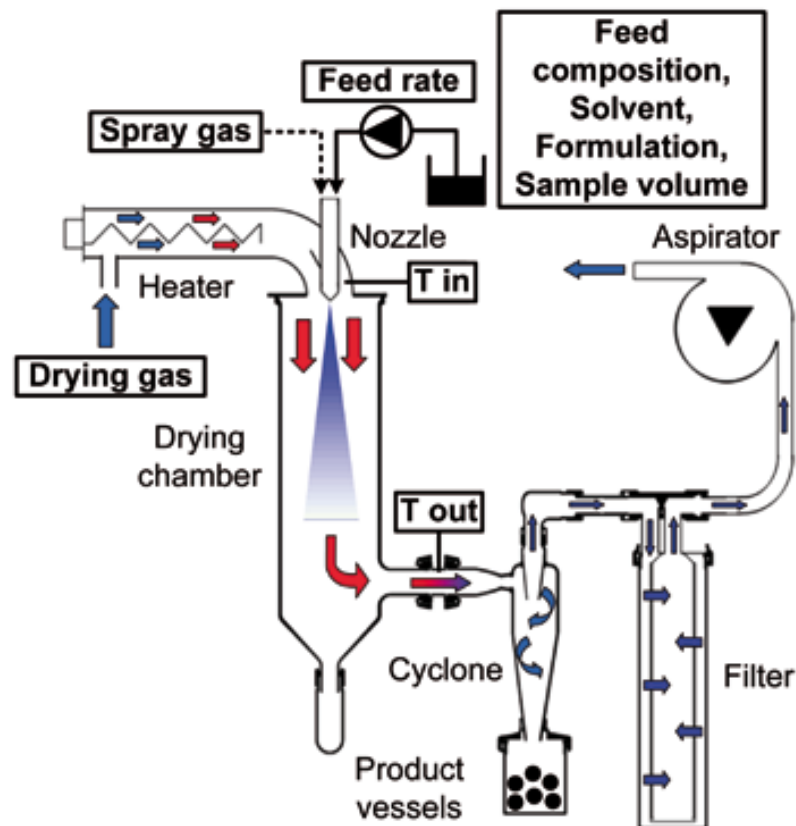
- а) Противоточная подача раствора и сушильного агента.
- б) Прямоточная подача раствора и сушильного агента (центральный закрученный подвод).
- в) Прямоточная подача раствора и сушильного агента (тангенциальный закрученный подвод).
- г) Противоточная подача раствора и сушильного агента (тангенциальный закрученный подвод).

Распылительная сушка

Лабораторная установка ВУСНІ В-290



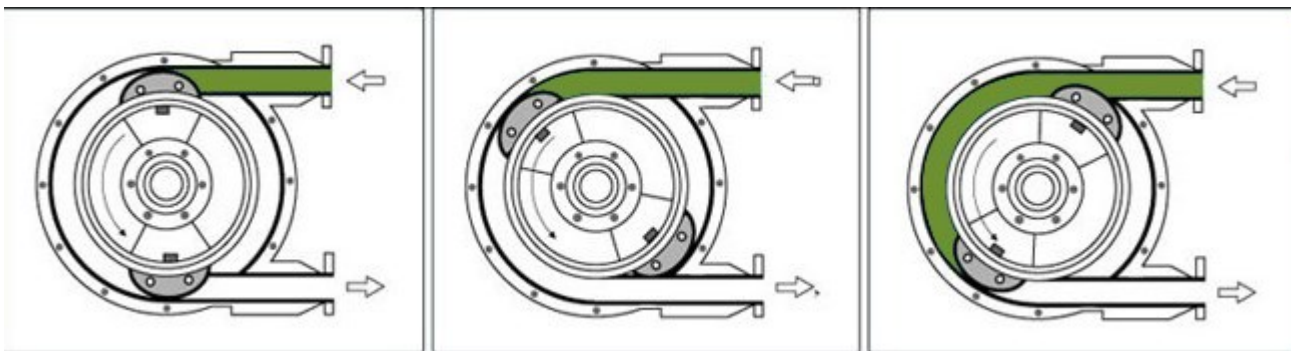
Внешний вид основных модулей лабораторной установки ВУСНІ В-290 (не показаны воздушный компрессор и фильтр тонкой очистки выходящего воздуха)



Некоторые ТТХ установки В-290

Max. температура газа 220°C
Испарение воды 1.0 кг/ч
Размер частиц 2 – 25 мкм
Выход продукта 50% - 70%
Мин. объем рабочего раствора 30 мл

Подача раствора в форсунку (лабораторной установка) осуществляется перистальтическим насосом – специальный насос объёмного типа для перекачки жидкости через силиконовые трубки, по которым «прокатываются» прижимающие ролики, продавливая ее в направлении вращения ротора. После прохождения ролика, упругая эластичная трубка восстанавливает свою форму, создавая внутри разреженное воздушное пространство, куда всасывается очередная «порция» жидкости



Преимущества

- Отсутствие контакта жидкости с материалом насоса
 - Отсутствие контакта металл по металлу
- Единственная деталь, подверженная износу — трубка
 - Точность и неизменность дозирования $\pm 0,5 \%$
- Не наносит ущерба средам, чувствительным к сдвигу (биологические жидкости)
 - Низкий уровень шума

Недостатки

- Ограничение по температуре (до 90°C)
 - Максимальное давление до 15 бар
- Падение производительности при работе с вязкими средами



Распылительная сушка

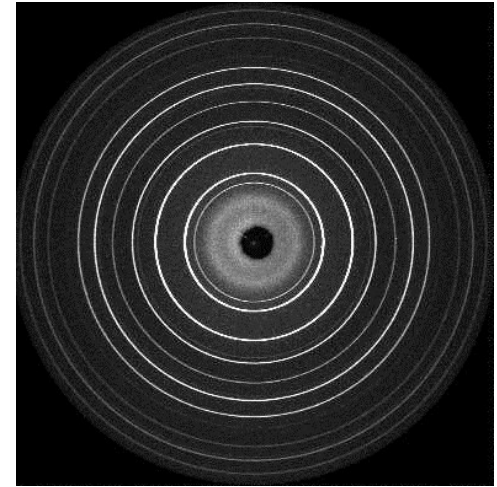
Что получаем?

1 вариант.

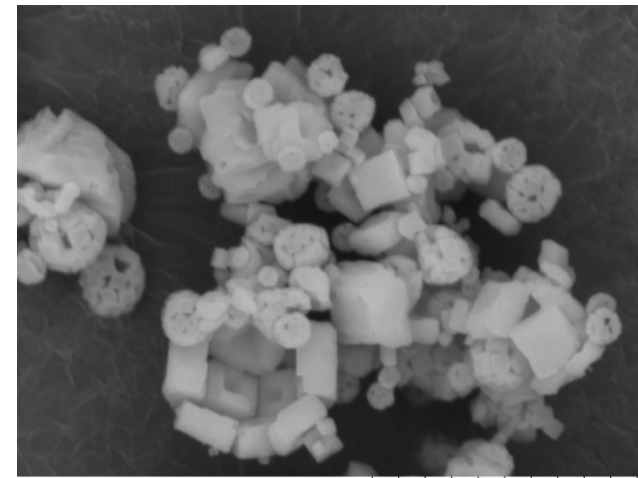
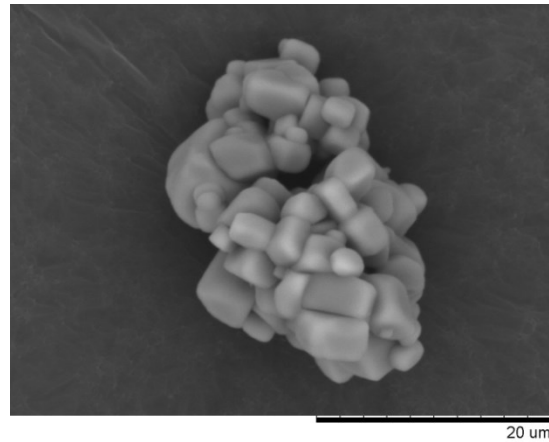
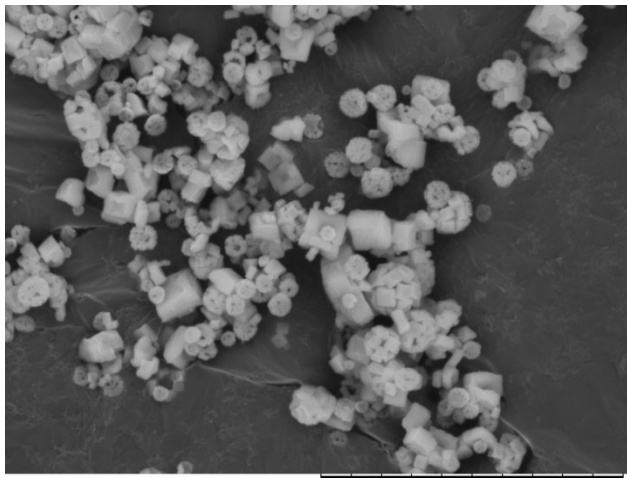
Наличие характерной для кристаллических веществ огранки

+

Продукт: кристаллическое вещество



Дифракционная картина образца NaCl, полученного распылительной сушкой



Образцы NaCl, полученные распылительной сушкой
приготовление образцов: вед. инженер НОЦ Ачкасов А.Ф.

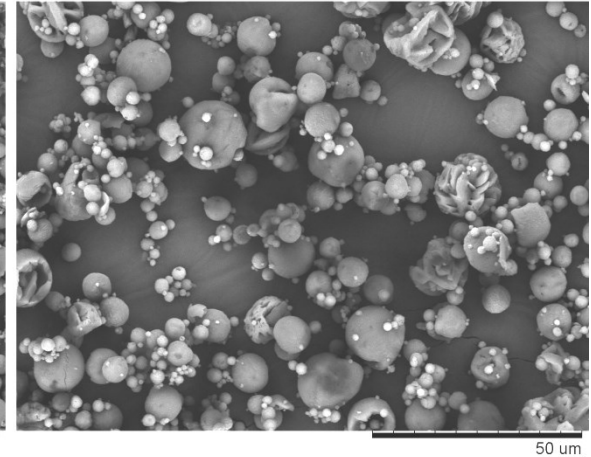
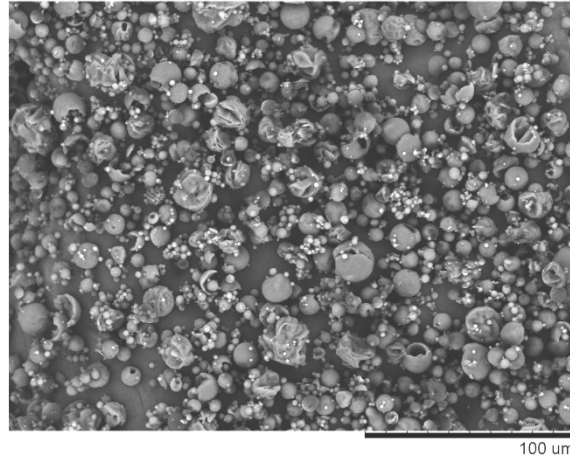
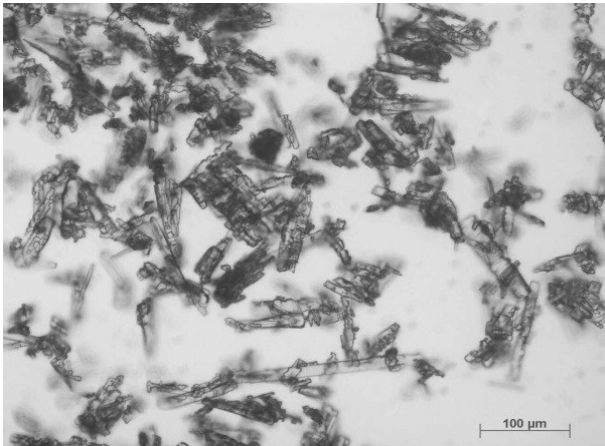
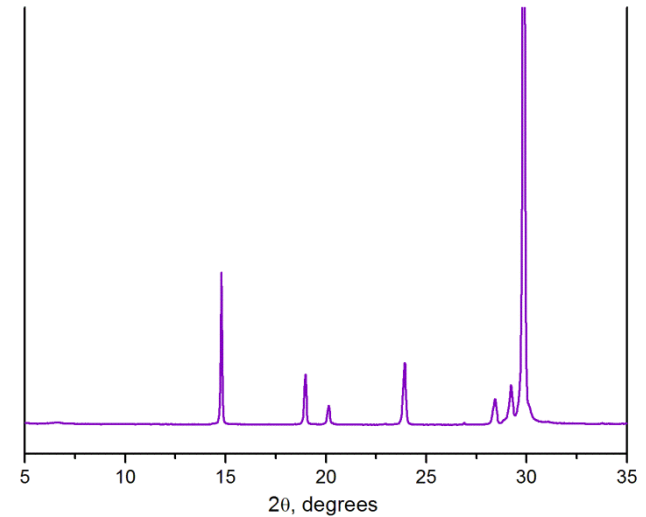
Распылительная сушка

Что получаем?

2 вариант.

Отсутствие характерной для
кристаллических веществ оgranки
+
Продукт: кристаллическое вещество

Порошковая дифрактограмма образца
глицина, полученного распылительной
сушкой



Образцы α-глицина, полученные кристаллизацией (слева) и распылительной сушкой (справа)
приготовление образцов: вед. инженер НОЦ НГУ Ачкасов А.Ф.

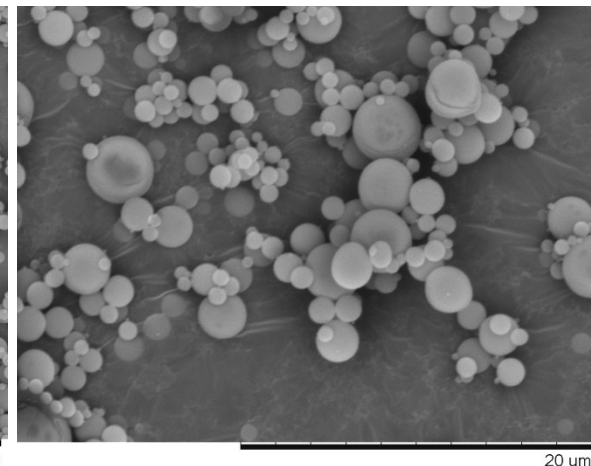
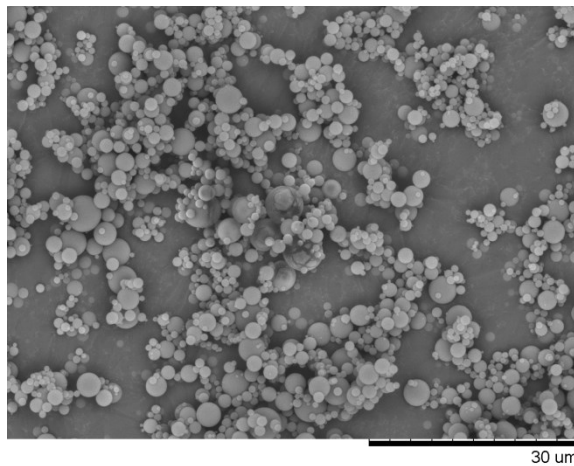
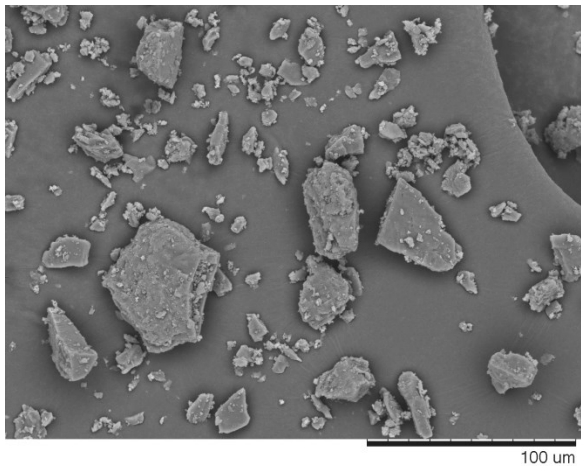
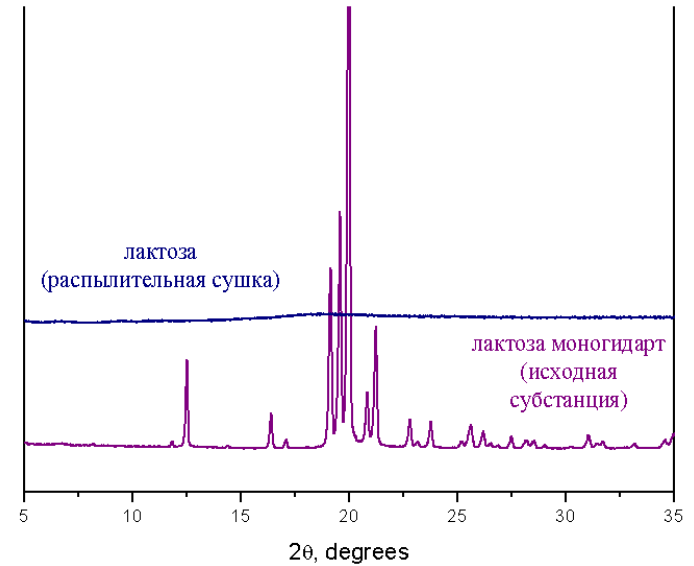
Распылительная сушка

Что получаем?

3 вариант.

Отсутствие характерной для
кристаллических веществ огранки
+
аморфизация

Сравнение порошковых дифрактограмм
исходной субстанции лактозы моногидрата и
образца, полученного распылительной
сушкой

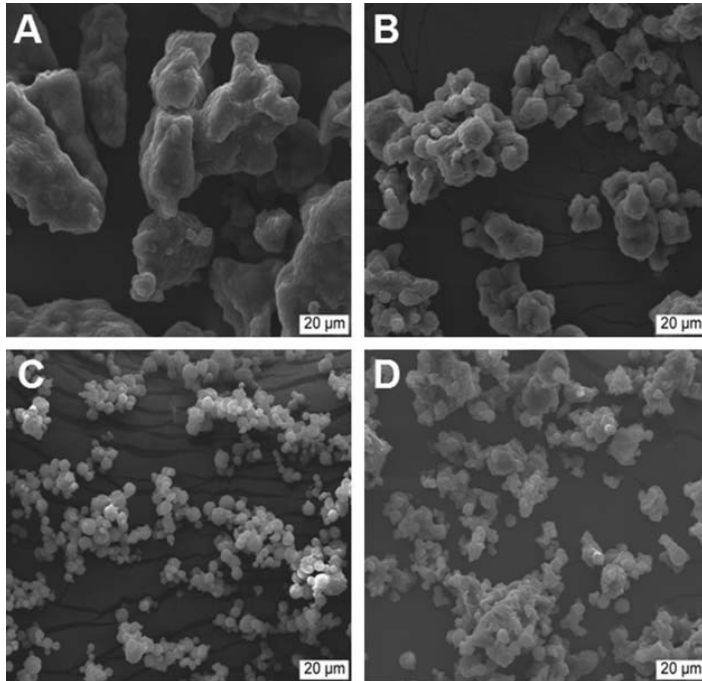


Образцы лактозы, полученные кристаллизацией (слева) и распылительной сушкой (справа).
приготовление образцов: вед. инженер НОЦ Ачкасов А.Ф.

Распылительная сушка

Создание ТДС

Улучшение способности к прессованию ЛВ, создание ТДС прямого прессования



Электронные микрофотографии образцов ТДС, содержащих парацетамол, полученных распылительной сушкой. Носители: А – эритрит, В – маннит, С – мальтодекстрин, D – лактоза.

Для непригодного для прямого прессования парацетамола очень хороший результат...
НО! если учесть, что использовался раствор парацетамола с концентрацией 1.2 масс. %

Process parameters	Process 1	Process 2
Feed rate (g/min)	30.5	38.5
Inlet drying air temperature (°C)	140	220
Outlet drying air temperature (°C)	60	80
Drying gas rate (kg/h)	80	80
Atomising air pressure (bar)	1	2
Compressed air flow (%)	55	50

Использованные параметры процессов сушки растворов, содержащих парацетамол и «носитель»

Formulation	Tablet tensile strength (MPa)	
	Process 1	Process 2
Pure spray drying acetaminophen	0.38 ± 0.14	/
Acetaminophen/erythritol	0.45 ± 0.09	0.64 ± 0.16
Acetaminophen/maltodextrin	0.88 ± 0.15	2.39 ± 0.52
Acetaminophen/mannitol	0.72 ± 0.11	1.49 ± 0.21

Механические характеристики таблеток, полученные прессованием парацетамол-содержащих ТДС, полученных распылительной сушкой

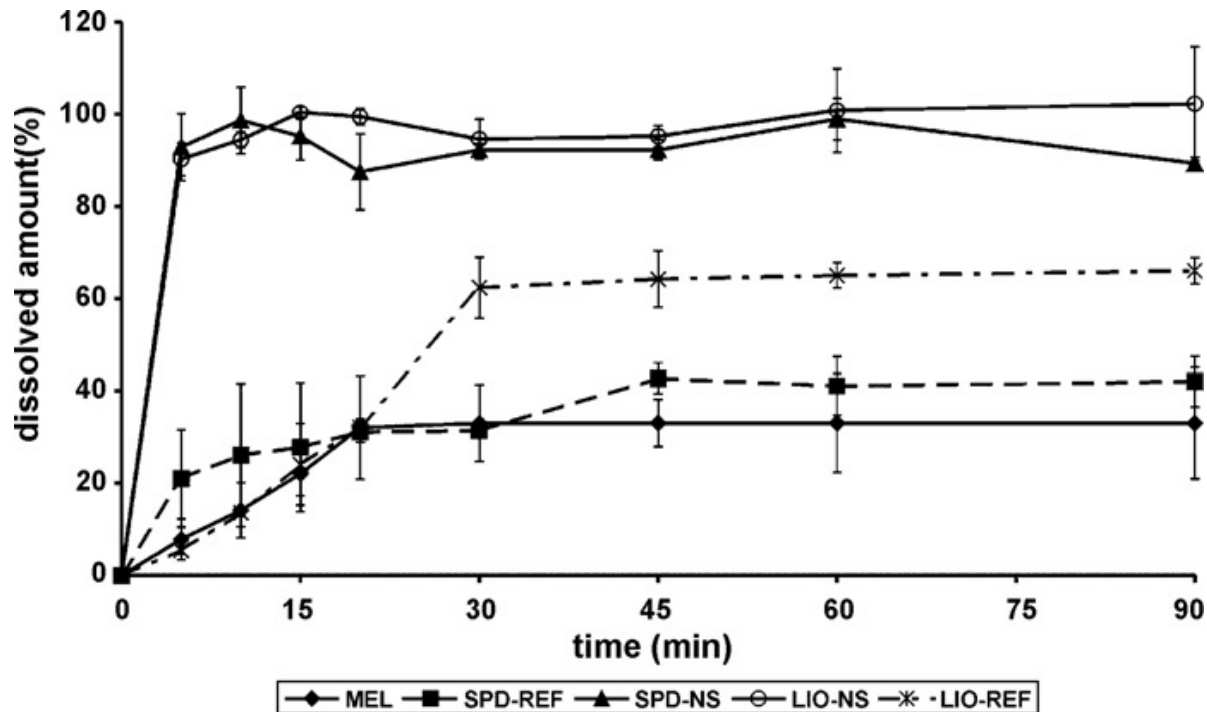


Распылительная сушка

Создание ТДС

Для улучшения динамики растворения малорастворимых ЛВ

На примере содержащих мелоксикам ТДС было показано, что скорость высвобождения ЛВ для образцов, полученных распылительной и лиофильной сушкой, существенно повышается по сравнению с исходным мелоксикамом



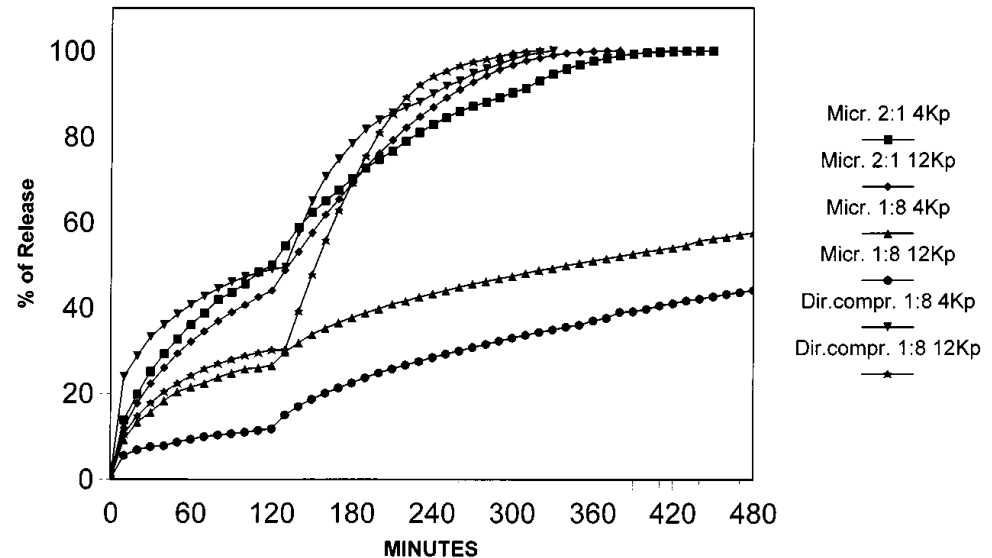
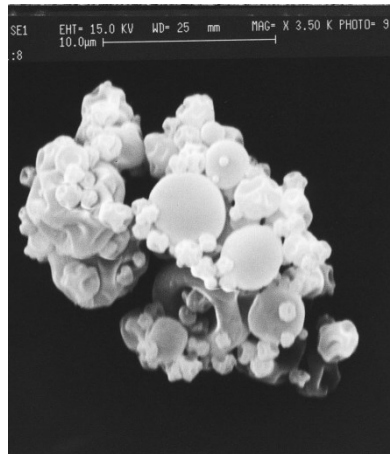
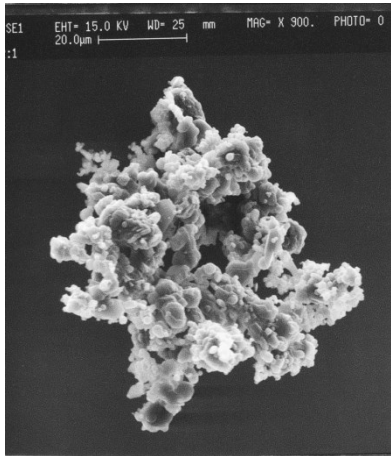
Сравнение скорости растворения исходного мелоксикама, полученного распылительной сушкой и мелоксикам-содержащих ТДС, полученных распылительной и лиофильной сушкой.

Распылительная сушка

Создание ТДС

Для контролируемого высвобождения ЛВ из ТДС

Эксперимент по определению скорости высвобождения парацетамола из таблеток, имитировал прохождение таблетки через ЖКТ, рН среды изменяли через 2 часа с 1 (0.1N HCl) до 7 (фосфатный буфер)



Микрофотографии образов ТДС парацетамол-CAP 2:1 и парацетамол-CAT 1:8.

CAP – фталат ацетата целлюлозы

CAT- ацетат метилцеллюлозы

*Palmieri et al. // Drug Dev.Ind.Pharm., 2000, 26, 837

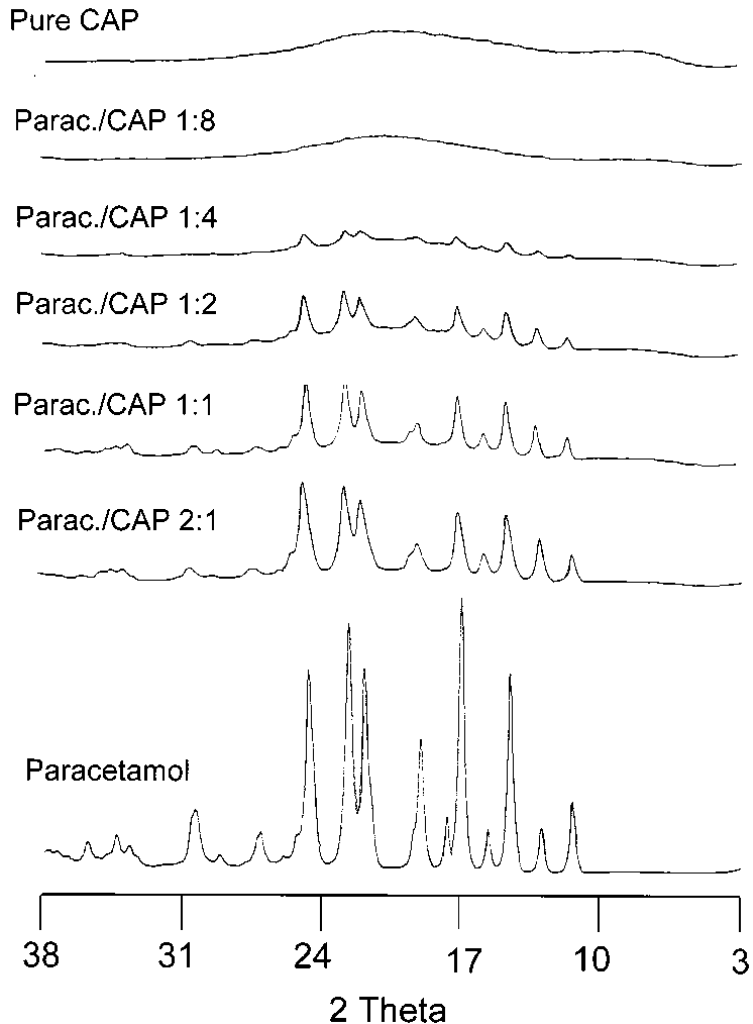
Сравнение скорости высвобождения парацетамола из таблеток, приготовленных прессованием ТДС парацетамол-CAP 2:1 и 1:8.

*Palmieri et al. // Drug Dev.Ind.Pharm., 2000, 26, 837

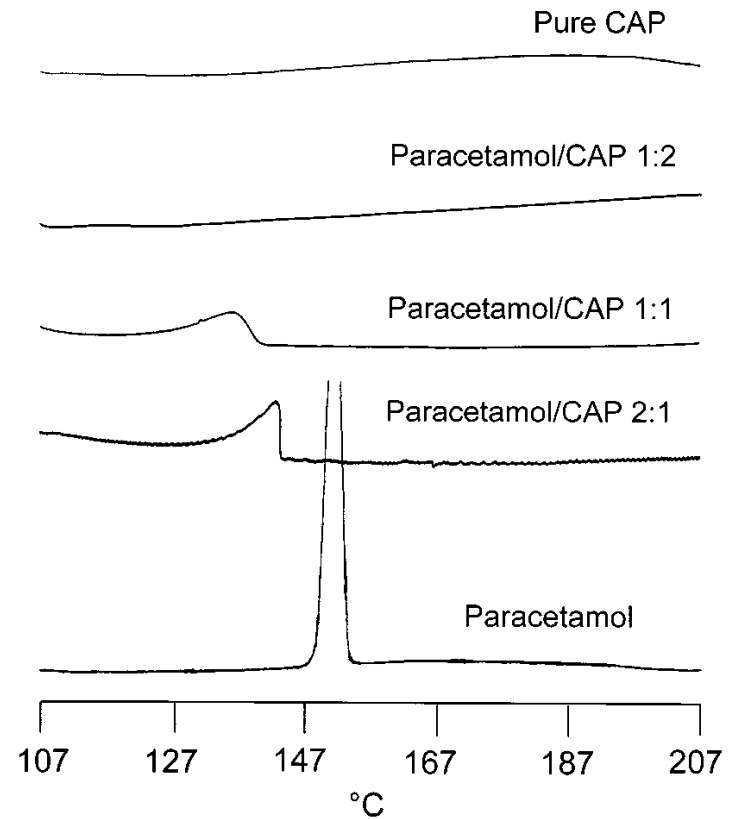
Распылительная сушка

Создание ТДС

Для контролируемого высвобождения ЛВ из ТДС



Сравнение порошковых дифрактограмм полученных образцов



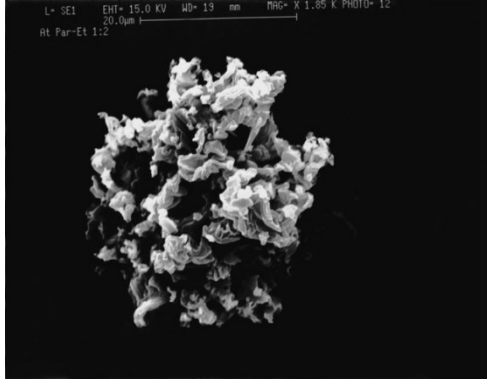
Сравнение кривых ДСК полученных образцов

Аморфизация ЛВ в получаемых композициях!

Распылительная сушка

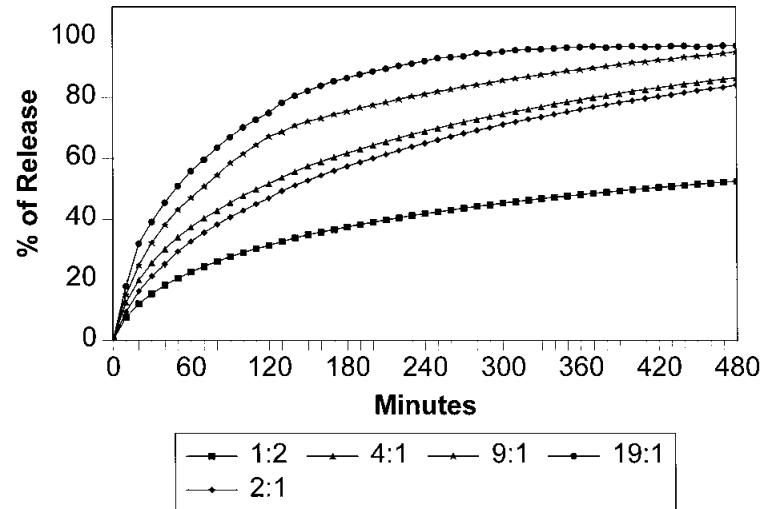
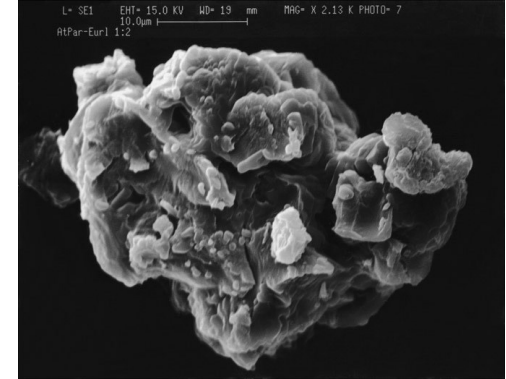
Создание ТДС

Для контролируемого высвобождения ЛВ из ТДС

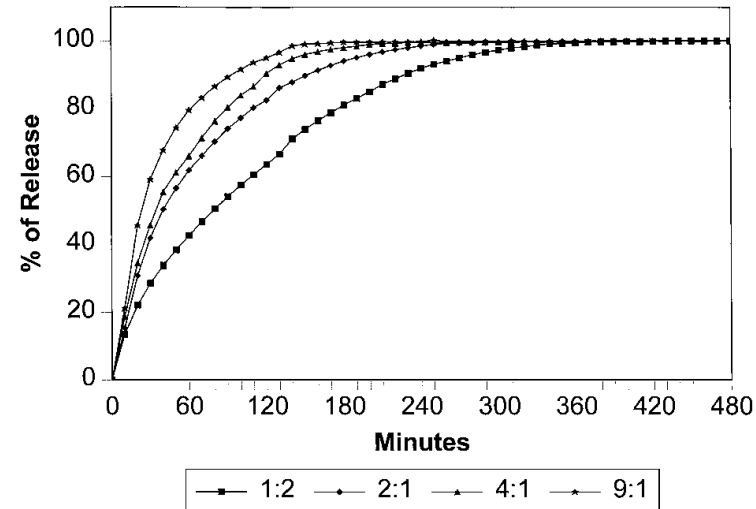


Электронные микрофотографии образцов ТДС парацетамол/этилцеллюлоза 1:2 и парацетамол/Eudragit RL 1:2.

Eudragit RL - сополимер сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием четвертичных аммониевых групп



Сравнение скорости высвобождения парацетамола из таблеток, приготовленных прессованием образцов ТДС с различным содержанием парацетамола



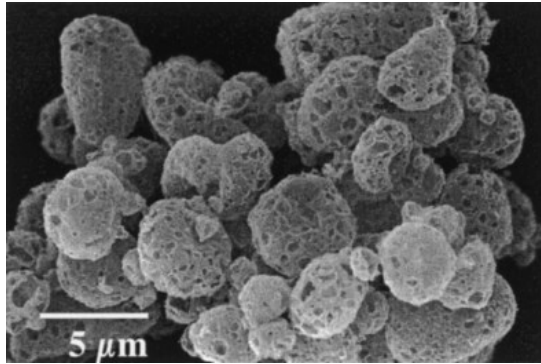
ВЫВОД:

Препараты с замедленным высвобождением даже для хорошо растворимых в воде ЛВ!!!

Распылительная сушка

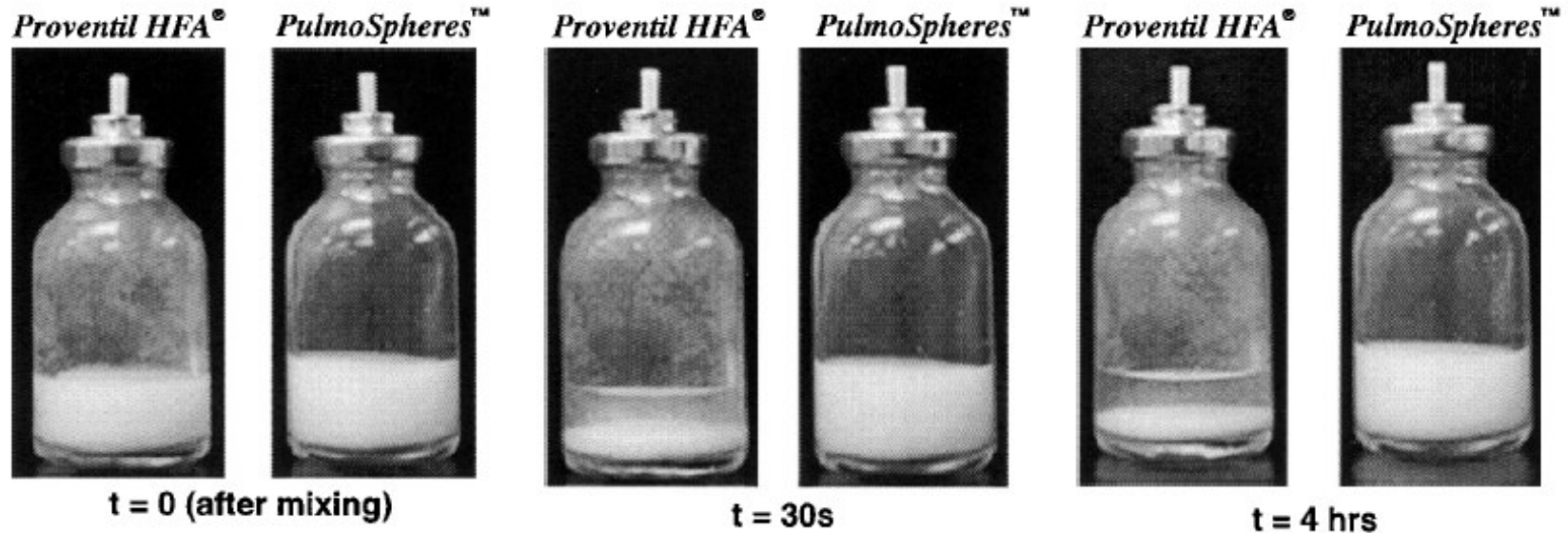
Создание ТДС

Для ингаляционной доставки ЛВ



Технология PulmoSphere™ - создание многокомпонентных ТДС для ингаляционного введения ЛВ методом распылительной сушки. Важное значение имеет способ приготовления исходной эмульсии.

Суспензии полученных по технологии PulmoSphere™ порошков в фреонах, используемых в рMDI, характеризуются чрезвычайно высокой стабильностью

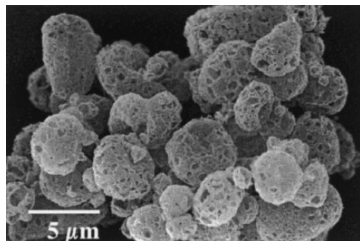


Сравнение стабильности суспензий препарата Proventil HFA® (Merck) (сальбутамол сульфат) и порошка, приготовленного по технологии PulmoSphere™ (ЛВ – сальбутамол сульфат)

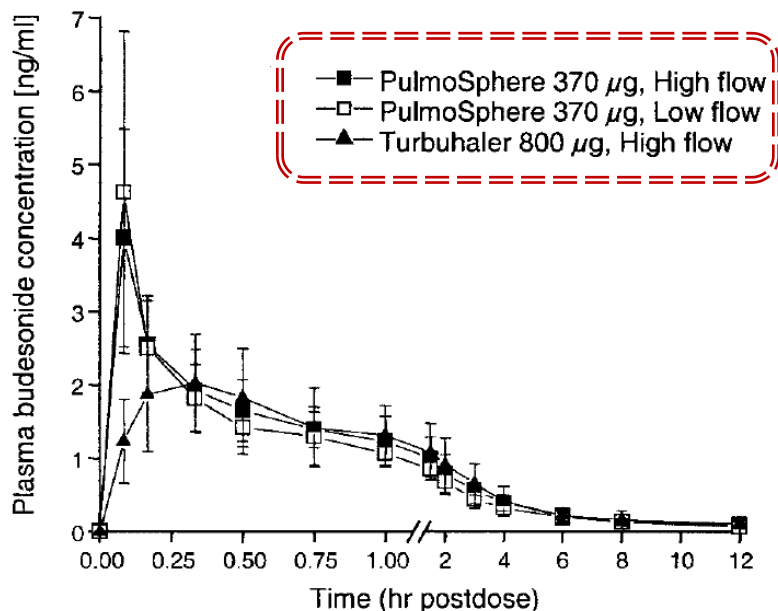
* L.A. Dellamary et al. // Pharm. Res., 2000, 17,168

Распылительная сушка

Создание ТДС



Технология PulmoSphere™ - создание многокомпонентных ТДС для ингаляционного введения ЛВ методом распылительной сушки. Для этих ТДС характерны не только высокие значения респираторной фракции и выпущенной дозы, а также существенное увеличение биодоступности ЛВ.



Улучшение основных фармакокинетических параметров при использовании меньшей дозы ЛВ в капсульном порошковом ингаляторе Eclipse (Aventis) по сравнению с препаратом Pulmicort Turbuhaler™ (Astra Zeneca)

(примечание – дозирующий порошковый ингалятор Turbuhaler™ (Astra Zeneca) – «золотой стандарт» ингаляционной терапии)

	Percent (%) of nominal dose	
	Mean ± SD	
n = 8 ^a	29 L·min ⁻¹	44 L·min ⁻¹
Capsule	5.8 ± 1.5	6.6 ± 1.9
Eclipse inhaler	7.7 ± 2.3	6.3 ± 3.1
Emitted dose	86.5 ± 3.1	87.0 ± 4.1
Oropharynx ^b	29.4 ± 6.9	29.3 ± 7.1
Whole lung	57.0 ± 6.5	57.7 ± 7.8
Central lung	17.2 ± 2.1	17.9 ± 4.1
Intermediate lung	20.6 ± 2.5	20.0 ± 2.6
Peripheral lung	19.2 ± 5.3	19.7 ± 6.1
Exhalation filter	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1

Распределение содержащего будесонид ^{99m}Tc-меченного порошка в дыхательных путях (также остаток в капсуле и мундштуке ингалятора при различных скоростях потока вдыхаемого воздуха).

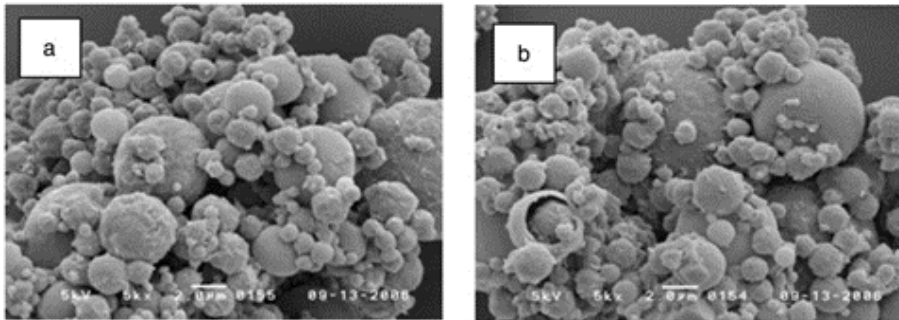
* S.P. Duddu et al. // Pharm. Res., 2002, 19,689

Распылительная сушка

Создание ТДС

С использованием распылительной сушки двойных микроэмульсий (водная фаза-органическая фаза-водная фаза) были получены ТДС, содержащие одновременно селективный бета-адреномиметик длительного действия (сальбутамол) и ингаляционный кортикостероид (беклометазон), характеризующиеся высокими значениями выпущенной дозы и респираторной фракции.

Компоненты ТДС: полилактид-ко-гликолид, низкомолекулярный хитозан, лейцин



Электронные микрофотографии образцов ТДС, содержащих сальбутамол и беклометазон

Formulation	Orientation	Emitted dose (%)	MUAD (μm)	% FPF (F < μm)
D1	SS/x/x	96.55 \pm 4.03	2.23 \pm 0.23	60.34 \pm 1.86
D2	x/BDP/x	95.31 \pm 5.95	1.84 \pm 0.24	60.00 \pm 2.62
D3	s/x/SS	97.97 \pm 1.55	2.71 \pm 0.41	55.97 \pm 2.31
D4	SS/BDP/x	95.31 \pm 5.95	2.67 \pm 0.44	60.30 \pm 0.76
D5	x/BDP/SS	97.87 \pm 0.84	2.32 \pm 0.54	54.68 \pm 3.88
D6	SS/x/SS	95.35 \pm 3.85	2.77 \pm 0.30	57.24 \pm 1.47
D7	SS/BDP/SS	96.59 \pm 1.28	2.67 \pm 0.37	58.89 \pm 1.77

Сравнение аэродинамических характеристик ТДС

Formulation	Orientation	Water Content (%)	Particle Size (μm)	Tapped Density (g cm^{-3})
D1	SS/x/x	2.03 \pm 0.62	6.48 \pm 0.13	0.19 \pm 0.01
D2	x/BDP/x	1.21 \pm 0.19	6.77 \pm 0.01	0.22 \pm 0.01
D3	x/x/SS	1.24 \pm 0.15	6.63 \pm 0.62	0.21 \pm 0.03
D4	SS/BDP/x	1.43 \pm 0.35	6.00 \pm 0.21	0.17 \pm 0.00
D5	x/BDP/SS	1.44 \pm 0.47	6.67 \pm 0.84	0.17 \pm 0.00
D6	SS/x/SS	2.02 \pm 0.35	7.41 \pm 0.20	0.25 \pm 0.00
D7	SS/BD/PSS	1.81 \pm 0.16	5.83 \pm 0.69	0.18 \pm 0.01

Сравнение характеристик порошков ТДС

Создание многокомпонентных ТДС, где каждое вводимое вещество отвечает за улучшение определенных характеристик, дает возможность создавать высокоэффективные ЛФ, тем самым увеличив эффективность препарата и снизить дозировку ЛВ!!!

Распылительная сушка : за и против

Преимущества:

1. Возможность масштабирования
2. Легкость регулировки различных показателей качества высушенного продукта путём изменения параметров режима сушки. К ним относятся объёмный вес сухого порошка, размер частиц, остаточная влажность, температура
3. Высушенный продукт полностью готов к использованию, так как нет необходимости проводить его измельчение, и обладает отличной растворимостью
4. Применение метода распылительной сушки в большинстве случаев позволяет упростить технологию получения сухого порошка и полностью её механизировать. Становятся не нужными следующие операции: размол, центрифугирование, фильтрация
5. Высокая производительность установок распылительной сушки по высушиваемому материалу сочетается с небольшим количеством обслуживающего персонала
6. Распылительная сушка позволяет легко получить сухой продукт, состоящий из нескольких компонентов. Для этого их смешивают в жидком состоянии перед распылением в сушильной камере или производят их одновременное распыление.

Распылительная сушка : за и против

Недостатки:

1. Возможность частичного окисления или разложения
2. Пожаро- и взрыво-опасность при использовании смесей с орг. растворителями
3. Малая производительность по целевому продукту, обусловленная малой растворимостью в воде

Сублимационная сушка (лиофилизация, сушка вымораживанием, *freeze-drying*)

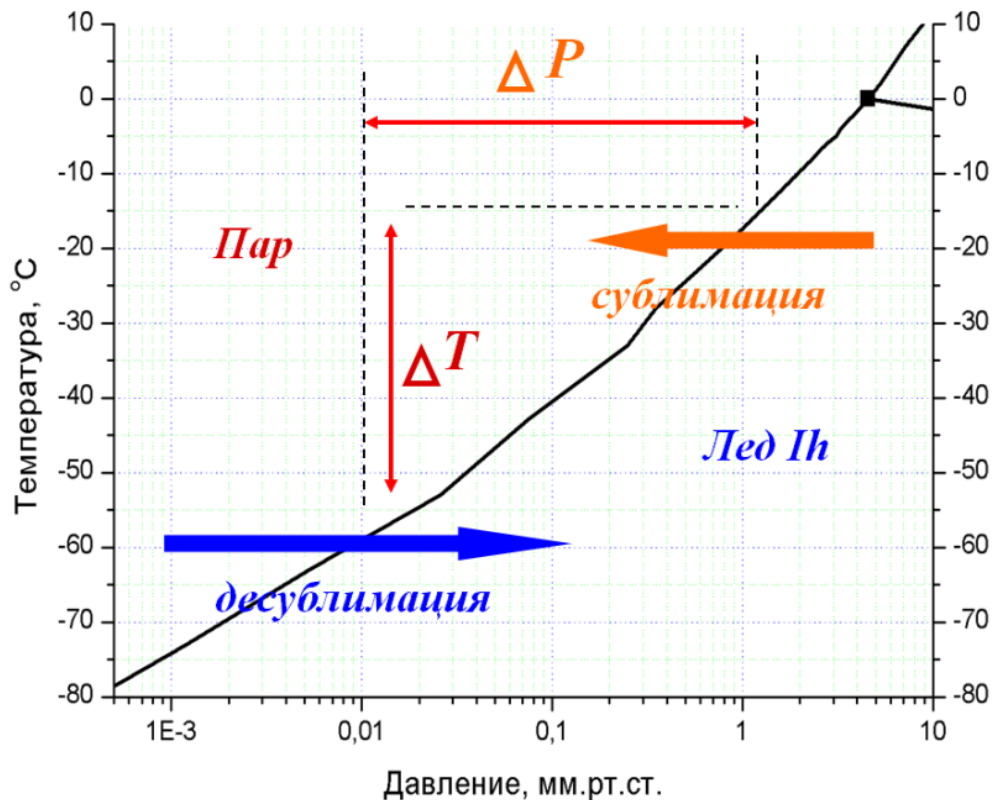
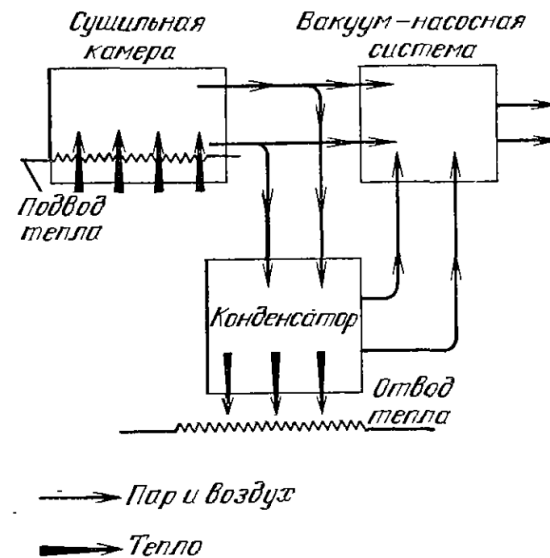


Иллюстрация движущей силы сублимационной сушки на примере фазовой диаграммы воды



Принципиальная схема установки сублимационной сушки *



* Лыков А.В. Теория сушки. М.: Энергия, 1968
фото by <http://www.cuddonfreeze-dry.com>

Основные отличительные особенности и преимущества сублимационной сушки



VS



- ✓ Только сублимационная сушка удовлетворяет нормативным требованиям
- ✓ Необходимость вывода на рынок продукта, производство аналогов которого более дешевым способом (напр., распылительная сушка) защищено патентами
- ✓ Сублимационная сушка является единственным подходящим методом (по крайней мере, в настоящий момент)
- ✓ Необходимость быстрого вывода продукта на рынок до того, как будут разработаны процессы с использованием альтернативных методов сушки
- ✓ Как правило, меньшее загрязнение, чем при использовании распылительной сушки



Основные отличительные особенности и преимущества сублимационной сушки

- Высокий уровень сохранности термолабильных компонентов
- Заморозка и последующая сублимационная сушка позволяет минимизировать негативные эффекты (напр., «высаливание», денатурация белков, и др.), приводящие к потере активности, перераспределению /неоднородному распределению компонентов в продукте и др.
- Возможность обеспечить в высушенных материалах такое же распределение компонентов, как в сложных по составу исходных растворах
- Малая усадка исходного продукта позволяет избегать его разрушения и быстро восстанавливать первоначальную форму сублимированных продуктов, имеющих пористую структуру, при замачивании в воде / добавлении физ. растворов
- Быстрая регидратация , полная растворимость мелкодисперсных и порошковых материалов

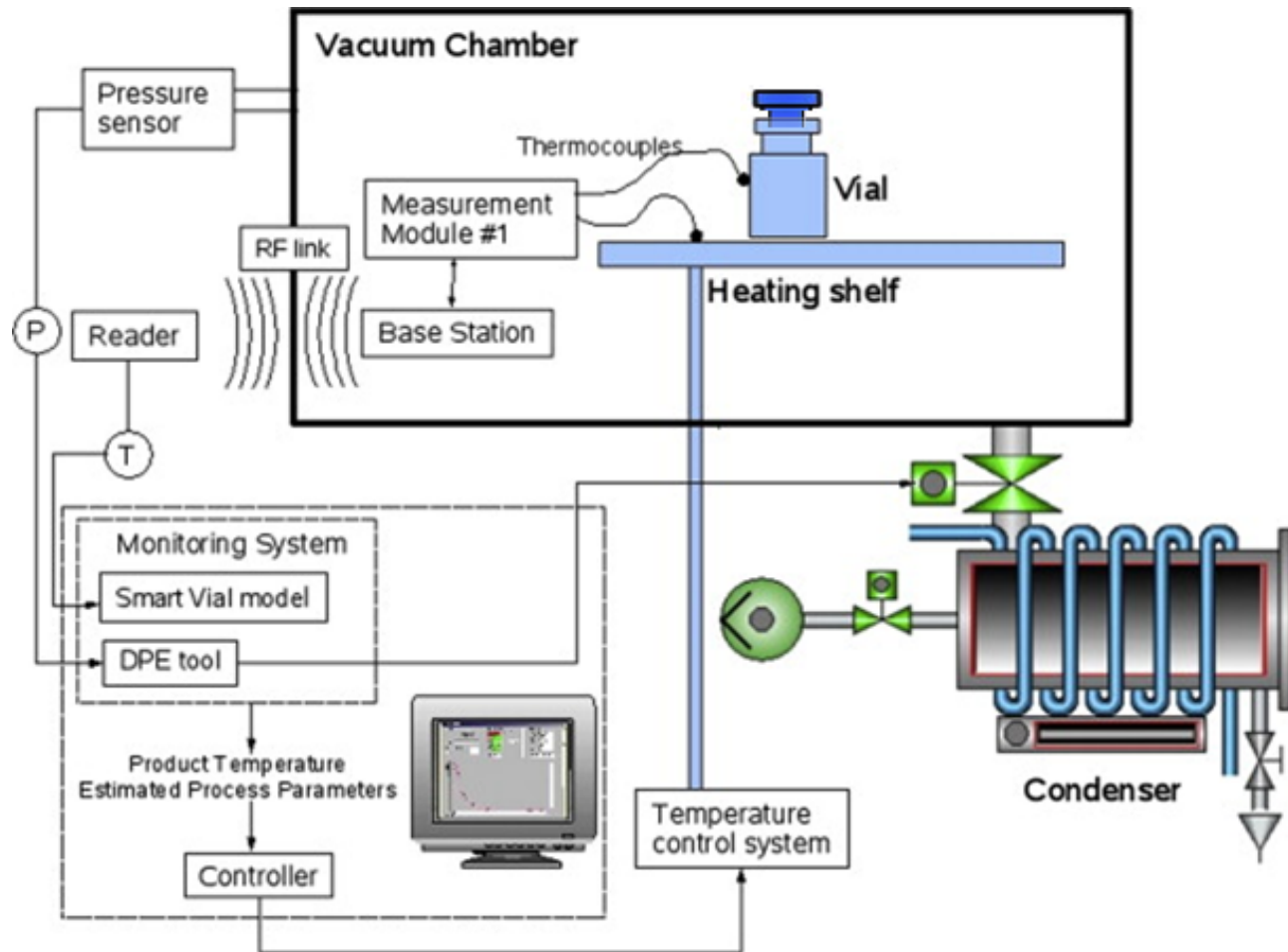


Основные отличительные особенности и преимущества сублимационной сушки

- Позволяет практически полностью сохранить питательные вещества, витамины, микроэлементы, первоначальную форму, органолептические параметры (естественный запах, вкус, цвет)
- Низкая конечная влажность высушенных материалов
- Производство стабильных продуктов с длительным сроком хранения, так как сублимированные продукты нормально хранятся в широком диапазоне температур, исчезает необходимость в сложной системе непрерывного охлаждения во всей цепочке распределения продукта (в случае лиофилизатов БАВ животного происхождения все же требуется хранение при умеренно низких температурах (+ защита от света))
- Уменьшение веса (Возможность эффективного использования в ситуациях, когда вес и объем играет важную роль – космос, подводный флот, туризм. Сокращение затрат на транспортировку)



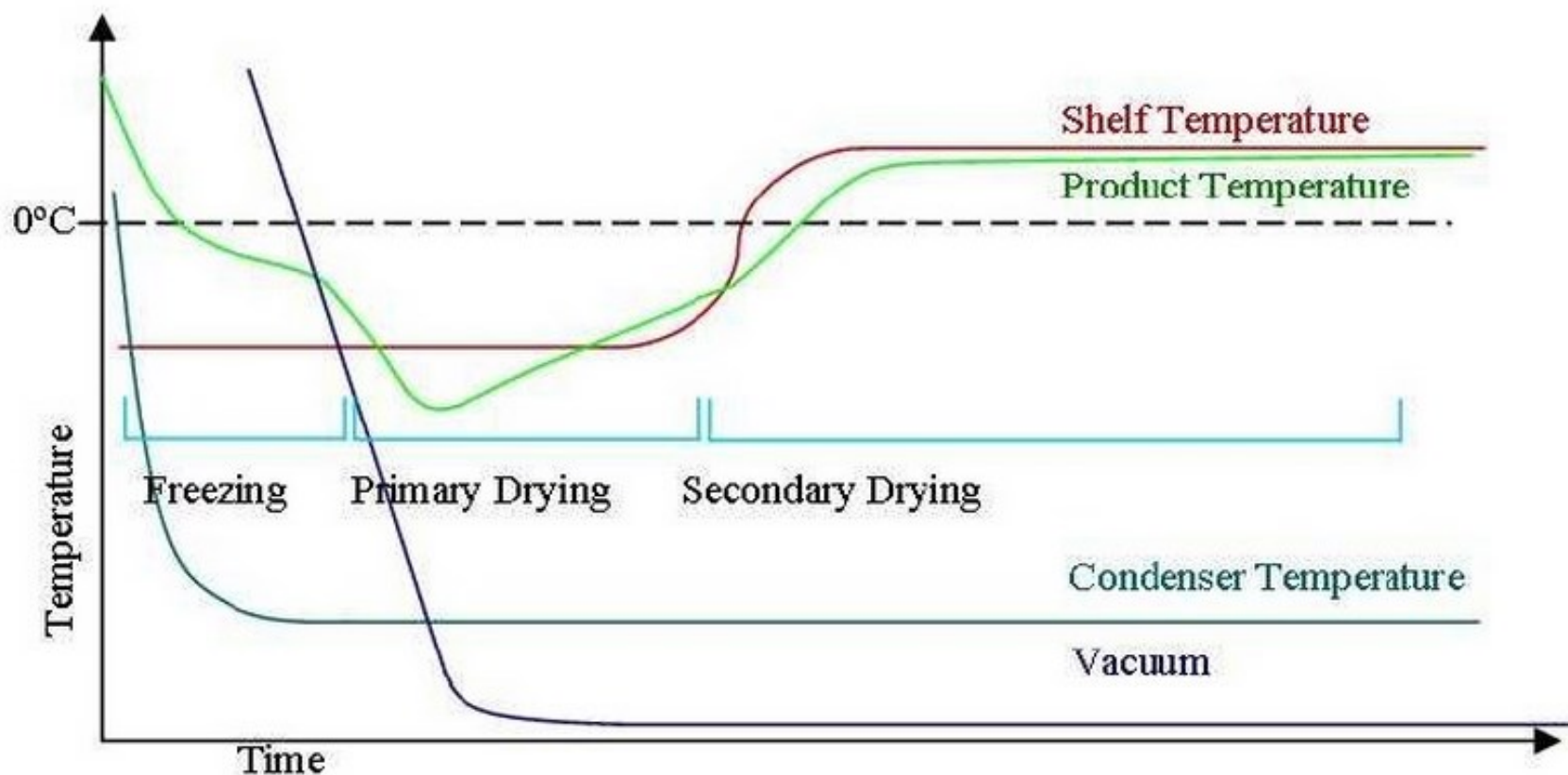
Сублимационная сушка: общая схема



Современная вакуум-сублимационная установка включает сушильную (сублимационную) камеру, в которой расположены объект сушки (продукт) и средства энергоподвода, десублиматор (конденсор) с искусственно охлаждаемой поверхностью, на которой осаждается (десублимирует) удаленный из материала водяной пар, вакуумные насосы, создающие рабочий вакуум в сублимационной камере и непрерывно эвакуирующие из нее неконденсирующиеся газы, а также средства контроля и регулирования процесса сушки.

Сублимационная сушка: общая схема

Для удобства восприятия принято объединять на одном графике кривые зависимости от времени сушки температуры полок и образца, температуры конденсатора (опционально, т.к. колебаниями температуры исправного конденсатора (не более 5°) можно пренебречь) с разделением на стадии технологического процесса и кривой зависимости давления в камере сушки от времени на разных стадиях.



Типовая кривая сушки

Сублимационная сушка: общая схема

1. Предварительная подготовка

(фарм. препараты: приготовление растворов, эмульсий, суспензий; распределение по лоткам/флаконам и т.д.;

пищевые продукты: сортировка, чистка, измельчение, заполнение лотков;)

2. Замораживание

(самозамораживание (не всегда полезно); предварительное замораживание (несколько вариантов); замораживание в камере сушки при атм. давлении (охлаждаемые полки); самозамораживание + замораживание в камере сушки)

3. Сублимационная сушка

(первая стадия сушки ($T_{\text{прод}} \sim \text{const}, < 0^\circ\text{C}$); вторая стадия сушки ($T > 20^\circ\text{C}$))

4. Упаковка

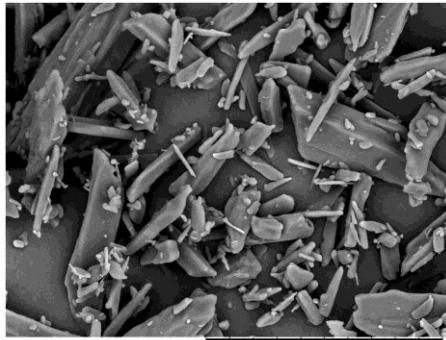
(в случае некоторых фарм. препаратов - непосредственно в камере сушки)

Способы замораживания

А. Самозамораживание

Б. Замораживание раствора в контейнерах (поддоны/флаконы) в камере сушки/вне камеры сушки

В. Распыление в емкость с криогенной жидкостью (проще и дешевле всего – жидкий азот)



Поликристаллический образец
(исходная субстанция)



Распыление раствора
в емкость с жидким азотом
($P_{\text{изб.}} \sim 1 \text{ атм.}$, $d_{\text{капилляр}} \sim 0.4 \text{ мм.}$)



Держатель с образцом перед
помещением в вакуумную камеру
после испарения азота

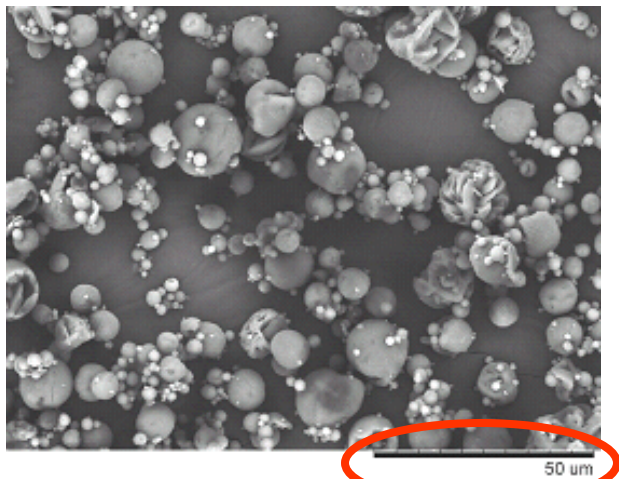
Г. Охлаждение раствора на металлической (медь, нержавеющая сталь) пластине (охлажденной до температуры жидкого азота)

(* крайне недешевый вариант, для особых ценителей)

Сравнение скоростей охлаждения

**Влияние скорости охлаждения на:
образование аморфных фаз + новых полиморфных модификаций**

Глицин

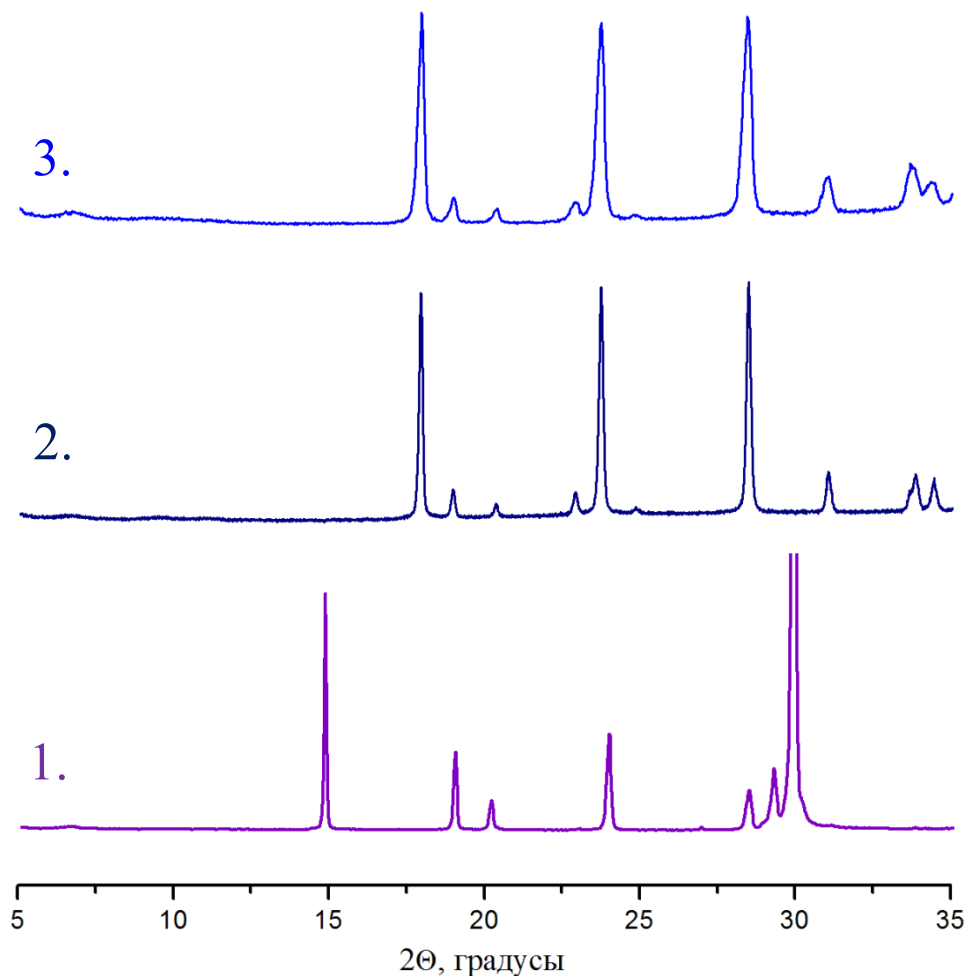


Образцы высокодисперсного α -глицина, полученного распылительной сушкой

Сравнение порошковых дифрактограмм :

1 – образца α -глицина, полученного распылительной сушкой;

2 и 3 – образцов β -глицина, полученного сублимационной сушкой замороженных распылением в емкость с жидким азотом, и на медной пластине растворов, соответственно



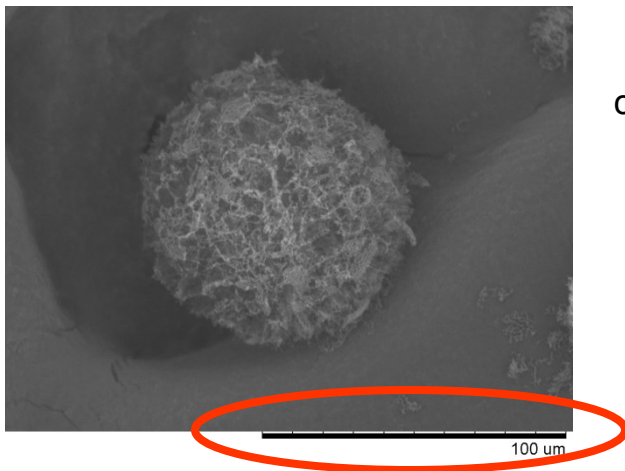
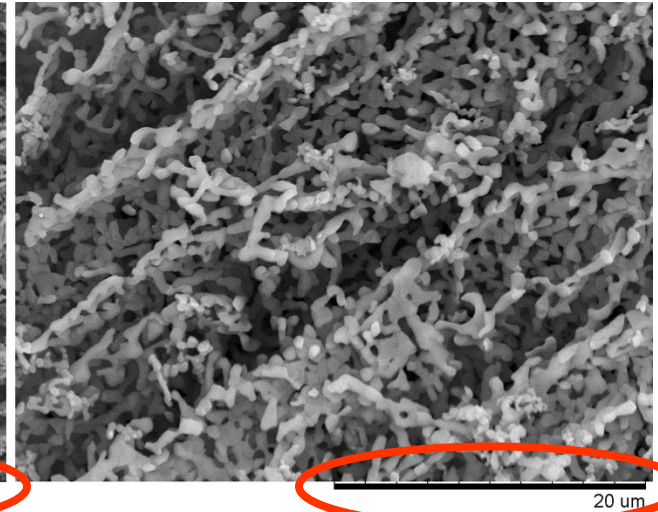
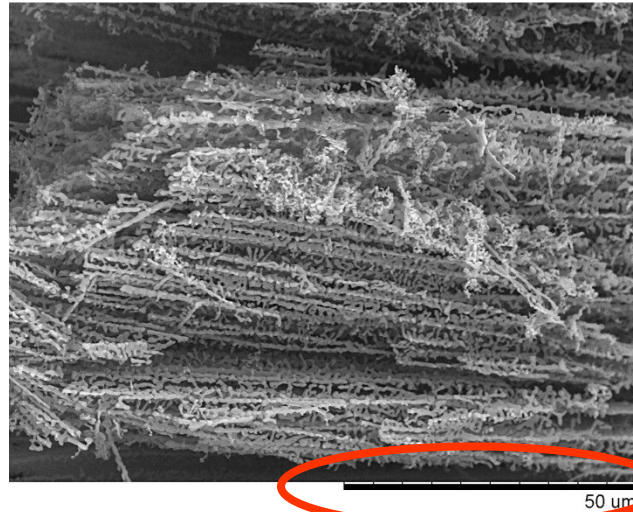
Сравнение скоростей охлаждения

Влияние скорости охлаждения на:

образование аморфных фаз + новых полиморфных модификаций

Сравнение конечных продуктов (сушка при одинаковых условиях)

Глицин



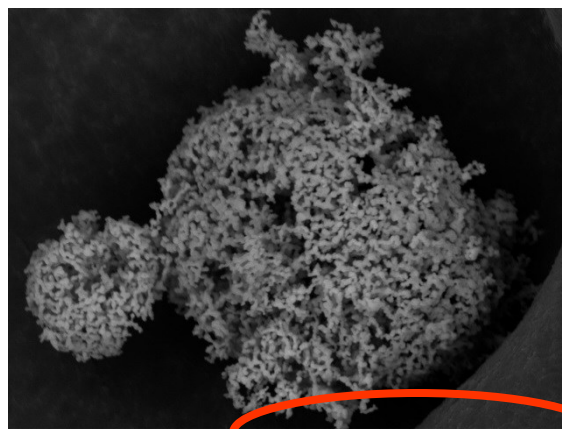
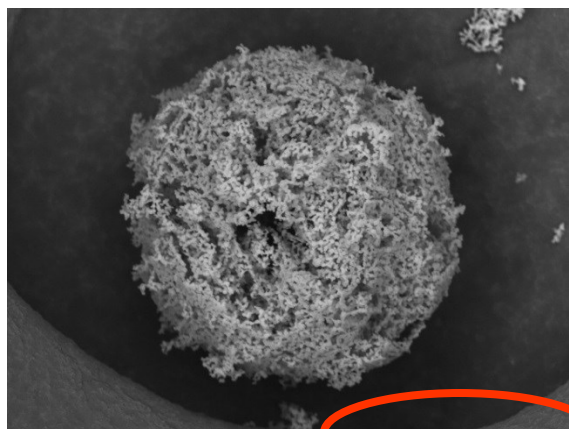
Образцы высокодисперсного β -глицина, полученного сублимационной сушкой замороженных растворов (охлаждение на медной пластине)

Образцы высокодисперсного β -глицина, полученного сублимационной сушкой замороженных растворов (распыление в емкость с жидким азотом)

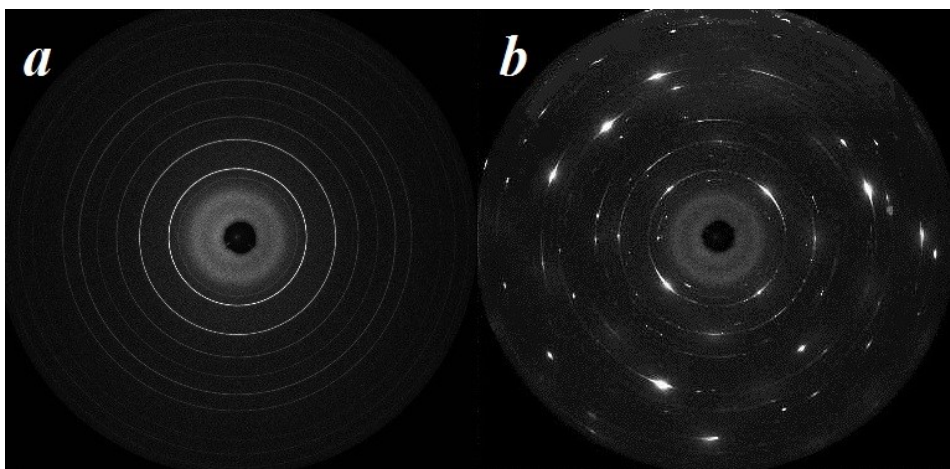
Сравнение скоростей охлаждения

Влияние скорости охлаждения на: образование аморфных фаз

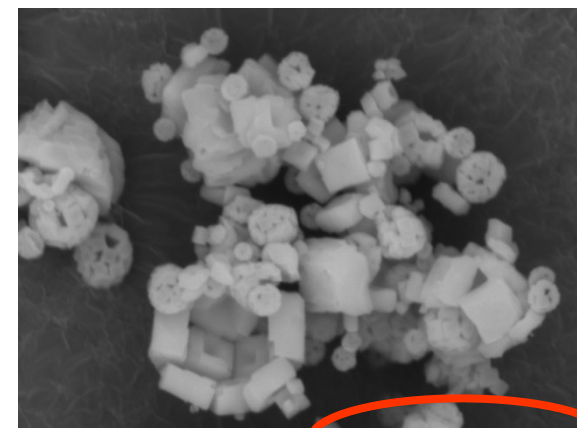
NaCl



Высокодисперсные образцы NaCl, полученные сублимационной сушкой
замороженного распылением в емкость с жидким азотом водного раствора



Сравнение дифракционных картин образца NaCl, полученного сублимационной сушкой (а), и товарного реактива (b).



Высокодисперсные образцы NaCl, полученного распылительной сушкой.

Сравнение скоростей охлаждения

Влияние скорости охлаждения на: образование упаковочных комплексов

Удельная площадь поверхности (сорбция/десорбция N₂):

Высокодисперсный мелоксикам (субл. сушка) – $12,8 \pm 0,3 \text{ м}^2/\text{г}$.

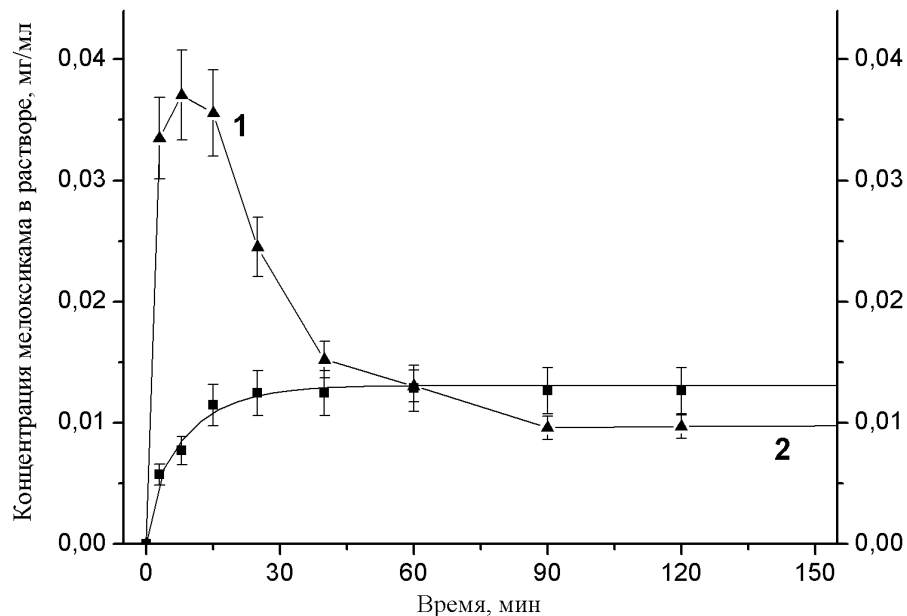
«Смешанный кристалл» (субл. сушка) - $17,8 \pm 0,6 \text{ м}^2/\text{г}$.

Смешанный кристалл (solvent drop grinding) - $5,9 \pm 0,1 \text{ м}^2/\text{г}$.

Исходная субстанция – $1,2 \pm 0,1 \text{ м}^2/\text{г}$.



Сравнение насыпных объемов
высокодисперсного мелоксикама и
исходной субстанции. Навески по 0.29 г.
Объем емкости ~20 мл.

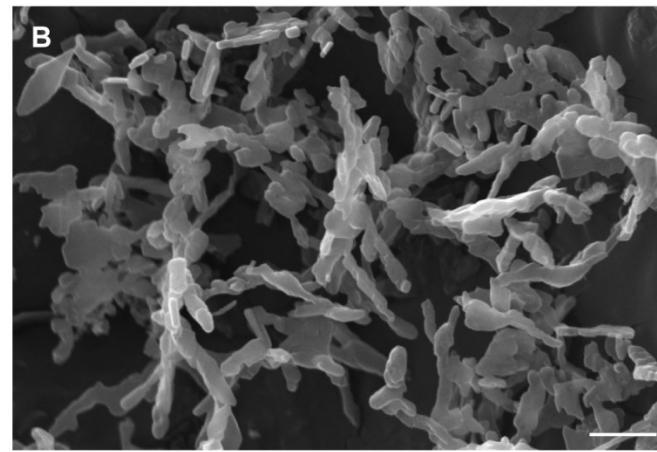
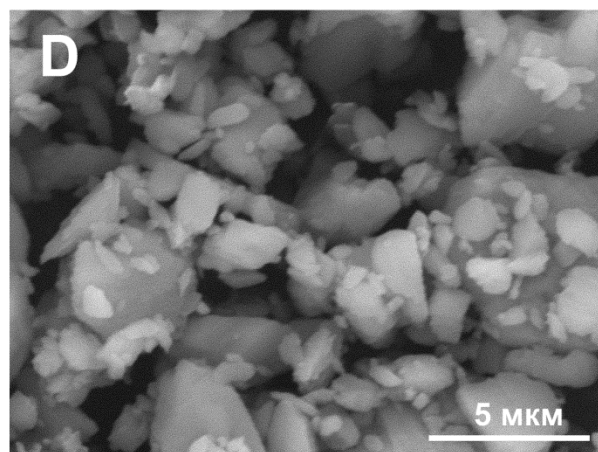
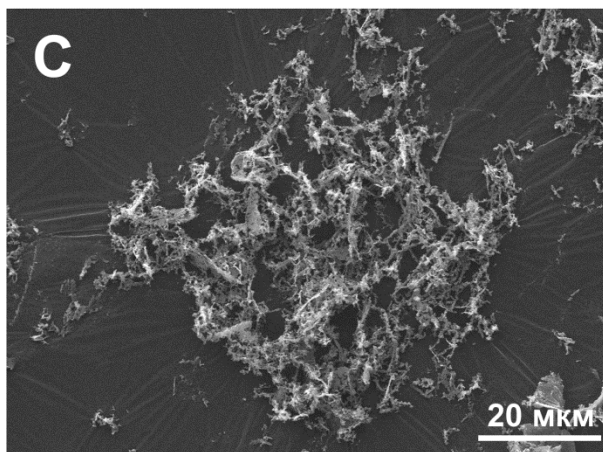
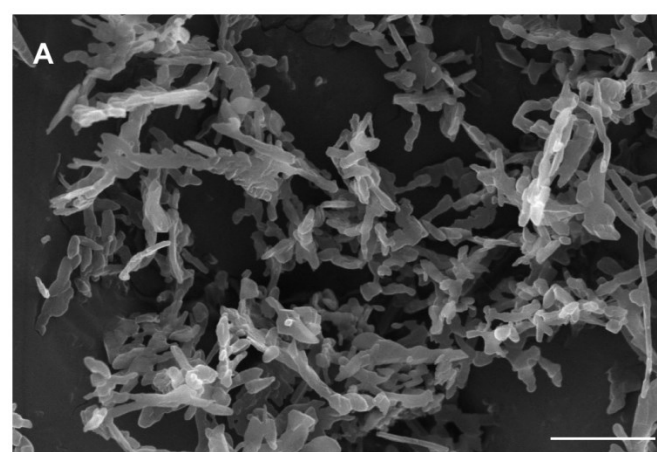
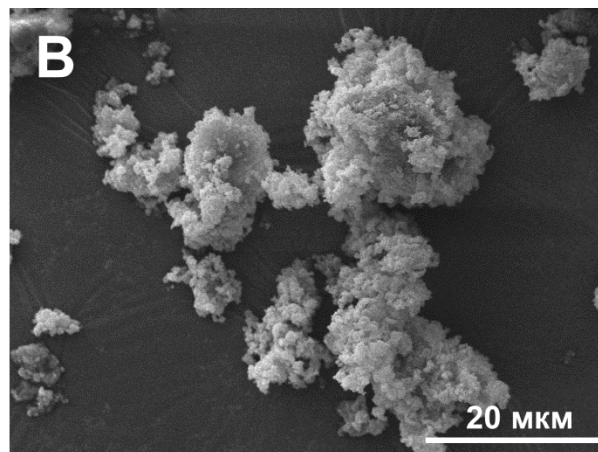
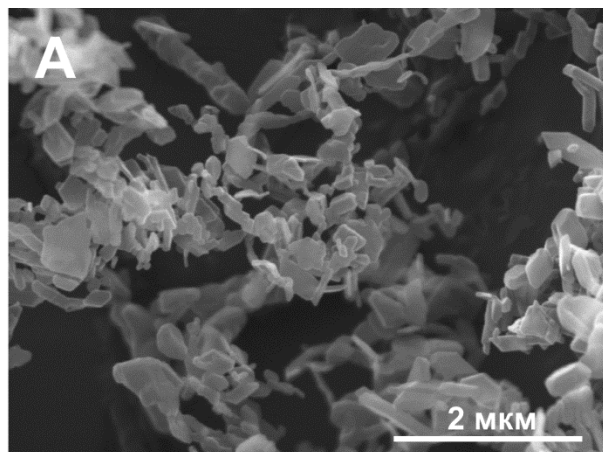


Кривые растворения образцов мелоксикама: 1 –
высокодисперсный мелоксикам, полученный сублимационной
сушкой замороженного раствора; 2 – исходный мелоксикам

**Примечание: это не фармакопейный тест (избыток ЛВ по
отношению к взятому кол-ву растворителя).**

Сравнение скоростей охлаждения

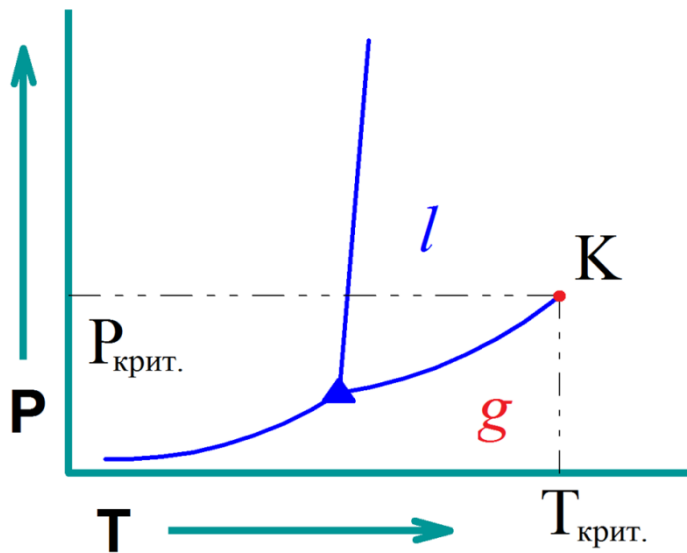
Влияние скорости охлаждения на: образование упаковочных комплексов



Электронные микрофотографии образцов «смешанных кристаллов» мелоксикама с янтарной кислотой, полученных методом «замороженных растворов» (А, С), механохимическим методом (В) и исходного мелоксикама (D).

Электронные микрофотографии образцов высокодисперсного мелоксикама, полученного сублимационной сушкой. Масштабный отрезок: А – 2 мкм; В – 1 мкм.

Процессы с участием флюидных фаз



	<i>T</i> , К	<i>P</i> , МПа	ρ , кг/м ³
CO ₂	303,9	7,375	468
C ₂ H ₆	305,2	4,884	203
C ₂ H ₄	282,1	5,041	214
C ₃ H ₈	370	4,20	220
H ₂ O	646,9	22,06	322
C ₂ H ₅ OH	513,7	6,137	276
NH ₃	405,3	11,350	235

Параметры критического состояния различных веществ

Основные преимущества сверхкритических флюидов как растворителей:

1. сочетание свойств газов при высоких давлениях (низкая вязкость, высокий коэффициент диффузии) и жидкостей (высокая растворяющая способность);
2. быстрый массоперенос, осуществляемый благодаря низкой вязкости и высокому коэффициенту диффузии;
3. сочетание пренебрежимо малого межфазного натяжения с низкой вязкостью и высоким коэффициентом диффузии, позволяющее сверхкритическим флюидам проникать в пористые среды более легко по сравнению с жидкостями;
4. высокая чувствительность растворяющей способности СКФ к изменению давления или температуры;
5. простота разделения сверхкритических флюидов и растворённых в них веществ при сбросе давления.

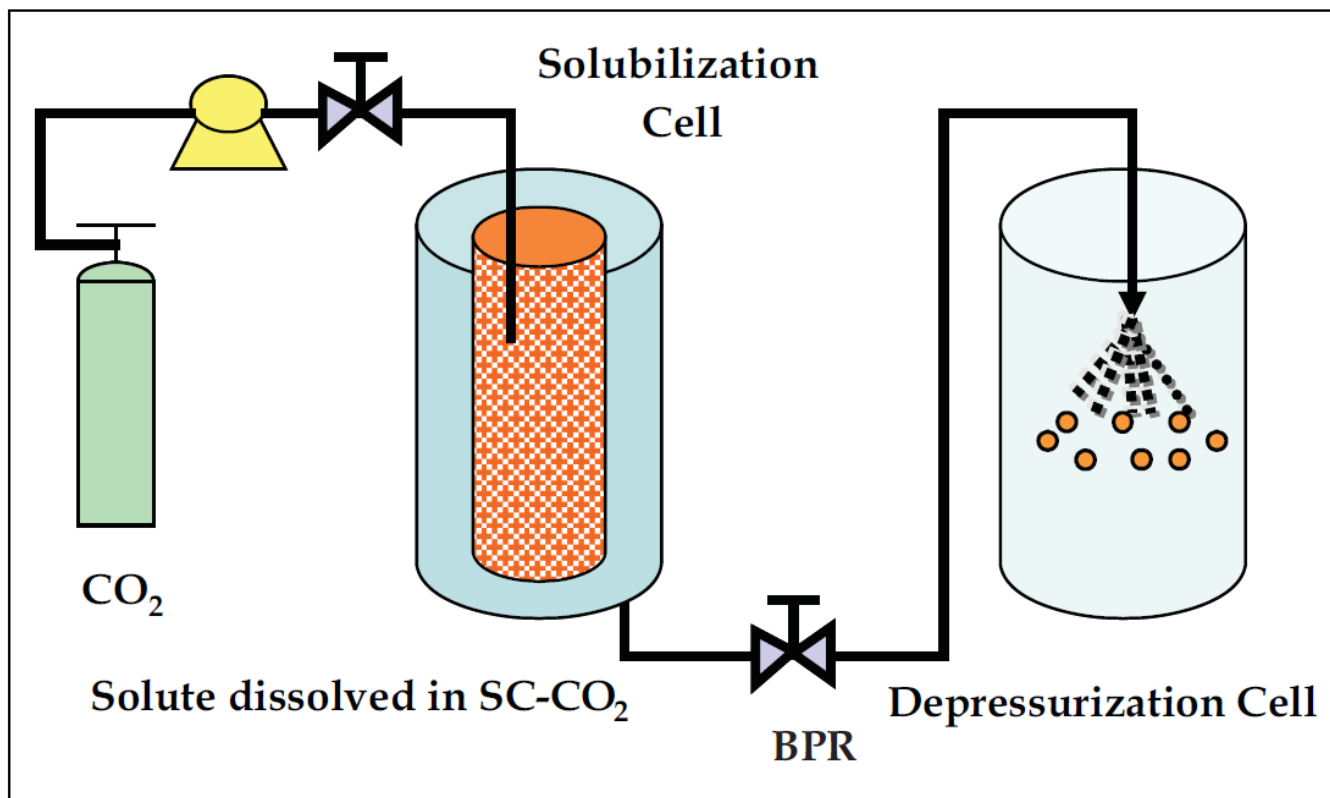
Процессы с участием флюидных фаз

Некоторые разновидности метода

В зависимости от свойств фармацевтических субстанций и их растворимости в СКФ возможно применение различных вариантов технологии СКФ:

RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)

Применяется в том случае, если субстанция достаточно хорошо растворима в сверхкритическом растворителе. Раствор вещества в СКФ распыляется через форсунку. При сбросе давления СК растворитель переходит в газообразное состояние, а ЛВ осаждается в виде высокодисперсного порошка.



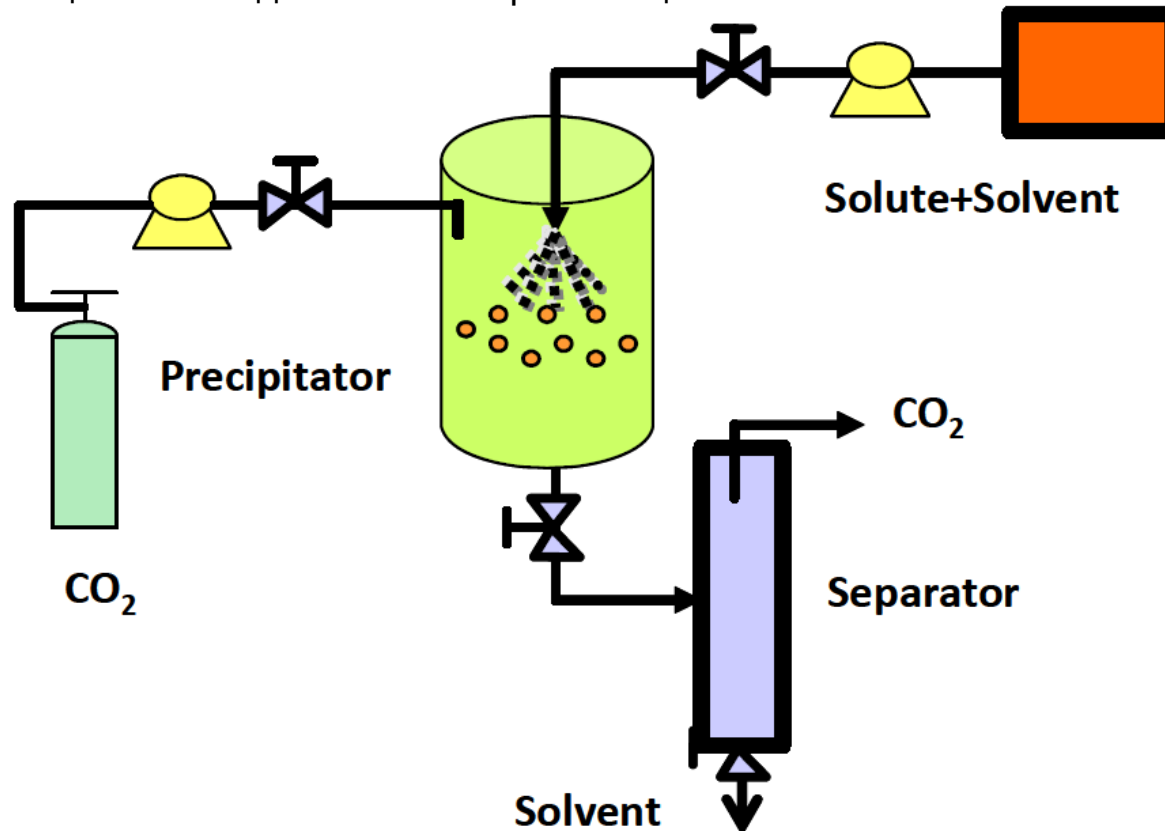
Принципиальная схема реализации процесса RESS

Процессы с участием флюидных фаз

Некоторые разновидности метода

GAS (Gas Anti-Solvent)

Данный метод применяется для нерастворимых или малорастворимых в СКФ субстанций ЛВ. В этом случае насыщенный раствор ЛВ в органическом растворителе, который хорошо растворяется во флюиде, смешивается со сверхкритическим растворителем. При этом уменьшается растворимость ЛВ в полученной смеси, что приводит к выпадению из раствора и кристаллизации ЛВ в виде нано- и микрочастиц.



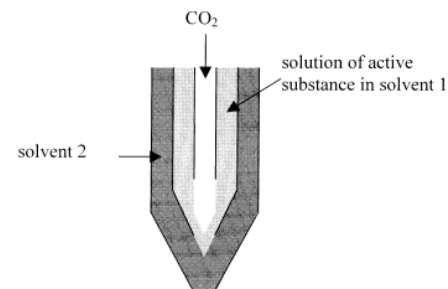
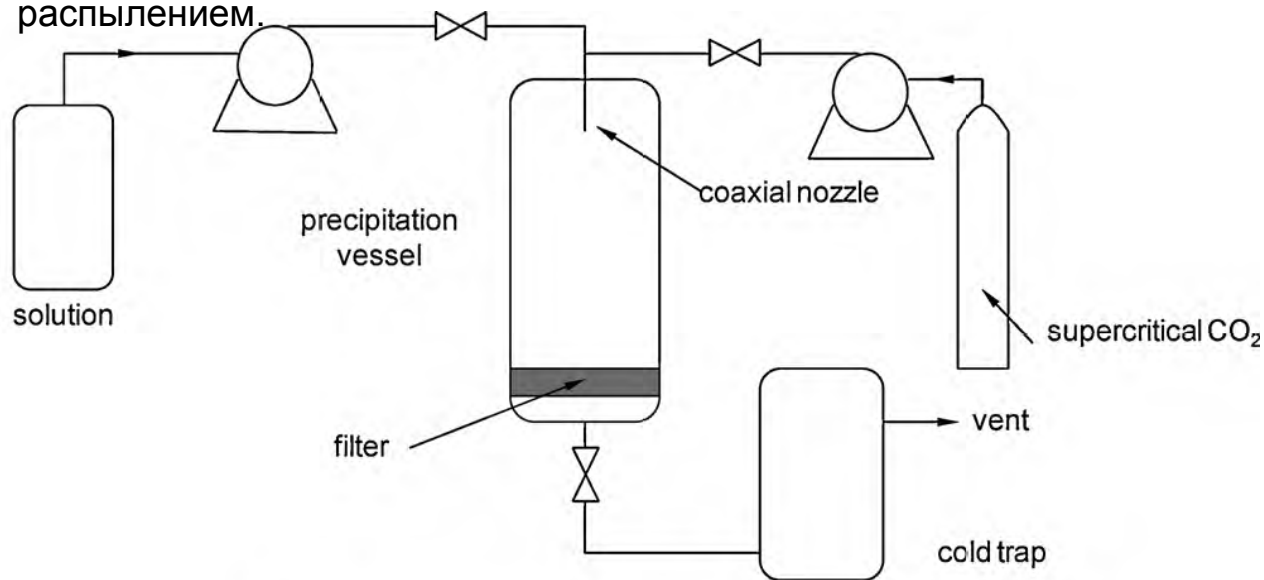
Принципиальная схема реализации процесса GAS

Процессы с участием флюидных фаз

Некоторые разновидности метода

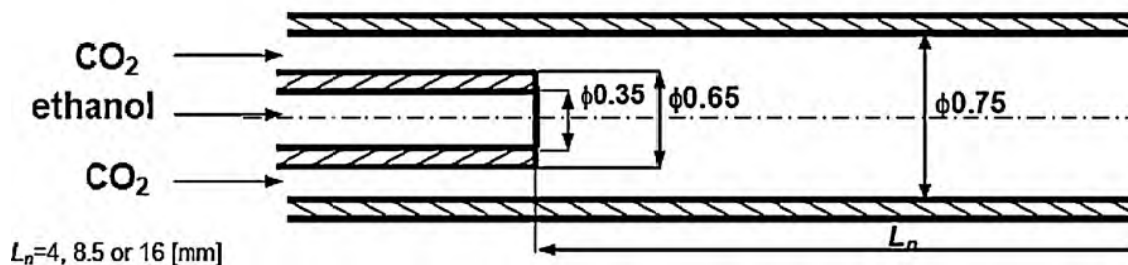
SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids)

Один из наиболее широко используемых вариантов микронизации, позволяющий в контролируемых условиях получать микро- и нано-частицы определенных размеров и формы. Этот метод, применимый к различным субстанциям, в том числе водорастворимым, заключается в смешивании сверхкритического растворителя и раствора субстанции в смесительном блоке с последующим распылением.



Three coaxial-passages nozzle.

Модификация процесса SEDS – введение одновременно СКФ, раствора ЛВ и дополнительного растворителя через форсунку с 3-мя коаксиальными каналами.

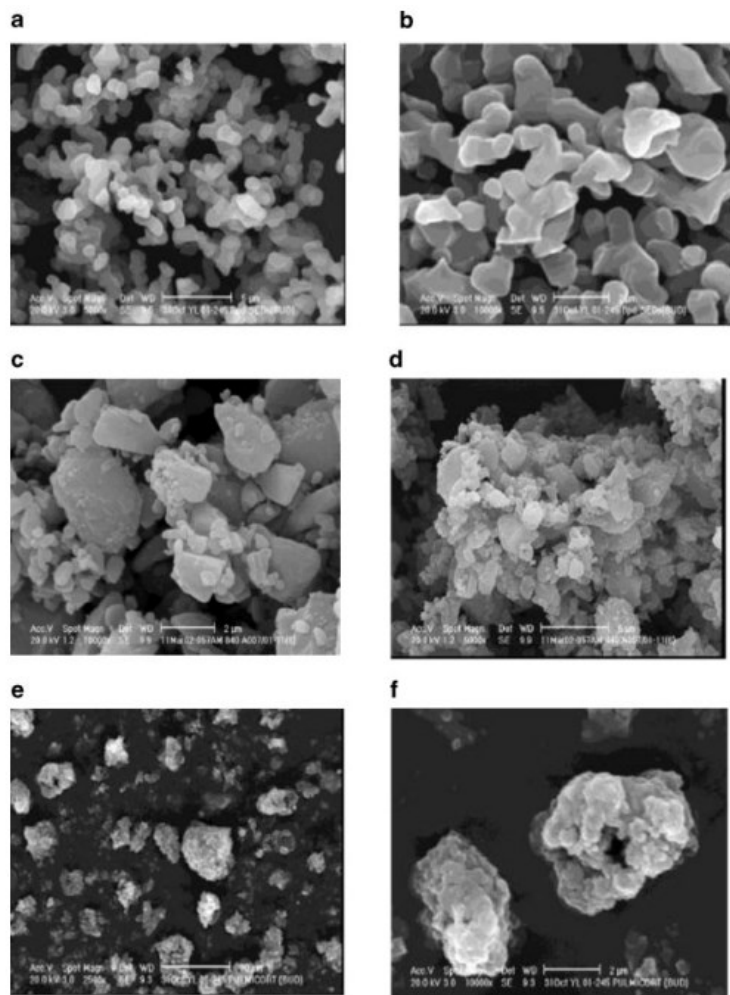


$L_n=4, 8.5 \text{ or } 16 \text{ [mm]}$

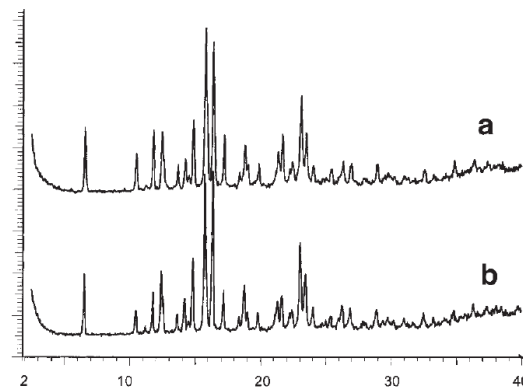
Принципиальная схема реализации процесса SEDS.
Важное значение имеет особая конструкция форсунки.

Процессы с участием флюидных фаз

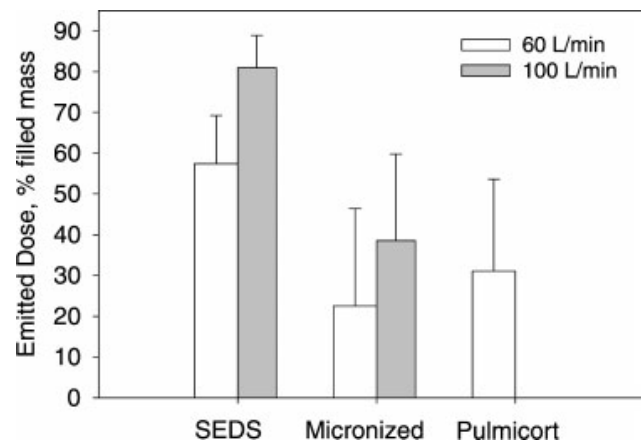
Использование СКФ для приготовления ЛФ для ингаляционной доставки ЛВ



Сравнение морфологии и размеров частиц будесонида, полученного с использованием SEDS (a,b), микронизированного (c, d) и входящего в состав препарата Pulmicort (e, f)



При этом образец сохраняет кристалличность SEDS (a), микронизированный (b)



Сравнение параметра «выпущенная доза» порошков будесонида, полученных различными способами.

Порошковый ингалятор: Циклохалер®

*J. M. Lobo et al.//J.Pharm.Sci.,2005, 10,2276

Процессы с участием флюидных фаз: за и против

Преимущества:

1. Экологическая чистота производства, дешевизна и возобновляемость источников (CO_2 , H_2O) («Зеленая химия»)
2. Нетоксичность, химическая инертность (CO_2)
3. Полное удаление растворителя (C_2H_6 , C_3H_8 , CO_2)
4. Возможность использования для утилизации БОВ и токсичных отходов ($\text{H}_2\text{O}/ \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$)
5. Использование в катализе
6. Продукт полностью готов к использованию, так как нет необходимости проводить его измельчение, и обладает отличной растворимостью
7. Стерильность конечного продукта (при приготовлении экстрактов из растительного сырья)

Недостатки:

1. Высокая стоимость промышленных аппаратов, работающих при высоких давлениях (большая металлоемкость)
2. Сверхкритическая вода – очень агрессивная среда, высокие требования к ТТХ используемых материалов/сплавов
3. Периодический процесс