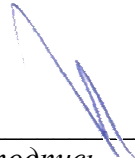


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ)

Факультет Естественных Наук

Согласовано
Декан ФЕН
Резников В. А.



« 17 » августа 2021 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

СУБЛИМАЦИОННАЯ СУШКА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ, БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ И ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

направление подготовки: 06.04.01 Биология
направленность (профиль): Биология

Форма обучения: очная

Разработчик:

к.х.н. Огиенко А.Г.

Руководитель программы:

Д. б. н. проф. Рубцов Н.Б.

Новосибирск, 2021

Содержание

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы.....	3
2. Место дисциплины в структуре образовательной программы.....	4
3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося.....	5
4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий.....	5
5. Перечень учебной литературы.....	12
6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся.....	12
7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины	13
8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине	13
9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине	13
10. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины.	14
11. Лист актуализации рабочей программы дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности»	20
Приложение 1 Аннотация по дисциплине	
Приложение 2 Оценочные средства по дисциплине	

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы

Результаты освоения образовательной программы (компетенции)	Индикаторы	Результаты обучения по дисциплине
УК-2. Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла	УК-2.1. Выбирает и обосновывает методы управления проектом на всех этапах его жизненного цикла	<i>Знает</i> достоинства и ограничения метода сублимационной сушки; основные технологические операции (этапы) процесса сублимационной сушки и их характеристики; <i>Умеет</i> применять современные методы исследования для определения температурных режимов процессов сублимационной сушки (охлаждение/отжиг/сушка); <i>Владеет</i> основами физико-химического анализа для обеспечения комплексного подхода при решении задач прикладного характера
ПК-3. Способен проводить научно-исследовательские разработки при исследовании самостоятельных тем	ПК-3.1. Применяет теоретические и эмпирические модели при планировании и реализации научных исследований	<i>Знает</i> влияние режимов замораживания и отжига на морфологию, фазовый состав замороженного раствора и продолжительность сушки; <i>Знает</i> пути интенсификации процесса сублимационной сушки, физические и химические факторы, определяющие устойчивость лекарственных препаратов (лиофилизаты) на основе белков (температура хранения; температура стеклования; pH; остаточная влажность; химическая природа носителей и их содержание в препарате); <i>Умеет</i> применять современные методы исследования для характеристики продуктов сублимационной сушки; <i>Владеет</i> способами обеспечения комплексного подхода при решении задач прикладного характера
ПК-4. Способен на основе критического анализа результатов НИР оценивать перспективы их практического применения и продолжения работ в области	ПК-4.1. Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными.	<i>Знает</i> криопротекторы, лиопротекторы и вещества, используемые для повышения устойчивости белковых молекул в лекарственных препаратах (лиофилизаты) при хранении; <i>Знает</i> эмпирические закономерности при сушке во флаконах (влияние формы крышки флакона на интенсивность удаления льда при одинаковых режимах сушки; влияние материала и форм флакона, влияние степени заполнения флакона, «краевые эффекты»);

биологии, охраны окружающей среды или смежных с биологией науках.		<i>Владеет</i> методами обоснованного выбора фармацевтических наполнителей, растворителей, температурных режимов сушки.
---	--	---

2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплина «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» имеет целью ознакомление студентов с теорией и эмпирическими закономерностями сублимационной сушки, основными технологическими операциями и способами интенсификации процесса сублимационной сушки.

Курс призван дать студентам знания о физико-химических процессах, протекающих на различных стадиях сушки; о влиянии режимов замораживания и последующего изотермического выдерживания (отжига) на морфологию, фазовый состав продукта, активность ферментов (в случае ферментных препаратов), продолжительность сушки. Дается иллюстрация негативных эффектов, возникающих при некорректном выборе фармацевтических наполнителей, растворителей и неправильном определении температурных режимов сушки. В качестве иллюстрации применимости и востребованности метода сублимационной сушки приводятся последние разработки в области создания инновационных лекарственных препаратов и материалов для регенеративной медицины. Для обеспечения комплексного подхода при решении задач прикладного характера, студентам даются базовые знания по основам физико-химического анализа, сведения о твердых дисперсных системах, дается обзор экспериментальных методов, применяемых для определения температурных режимов сублимационной сушки и исследования получаемых продуктов, дается обзор различных типов используемого оборудования (вакуумная арматура, вакуумные насосы, конденсоры, лабораторные и промышленные установки сублимационной сушки) и средств измерения (вакуумные и температурные датчики и др.) с обсуждением их принципиальных схем, принципов работы и областей применения.

Комплекс знаний, предлагаемых курсом, позволяет студентам получить представление о значении метода сублимационной сушки и его аппаратном обеспечении в фармацевтической и пищевой промышленности; о возможности применения фундаментальных знаний в области химии, биологии, аналитической химии, органической химии, физической и коллоидной химии, биологической химии и пр. в профессиональной деятельности, напр., в области разработки и производства лекарственных препаратов в виде лекарственной формы «лиофилизаты» для обоснованного выбора подходящих фармацевтических наполнителей, растворителей и температурных режимов сушки.

Дисциплины и практики, изучение которых необходимо для освоения дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности»:

- Биотехнология
- Методы исследования биополимеров.

Дисциплины и практики, для изучения которых необходимо освоение дисциплины:

- Учебная практика, ознакомительная практика
- Производственная практика, научно-исследовательская работа

3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы, всего 108 академических часов. Программой дисциплины предусмотрены 36 часов лекционных занятий, 16 час практических работ, 54 часов на самостоятельную работу студентов (включая поиск информации в интернете, прослушивание онлайн-курсов по специальности и подготовку к дифференцированному зачету). Форма промежуточной аттестации – зачет.

№	Вид деятельности	Семестр3
1	Лекции, ч	36
2	Лабораторные занятия, ч	16
3	Занятия в контактной форме, ч,	54
4	из них аудиторных занятий, ч	52
5	при аттестации, ч	2
6	Самостоятельная работа, час.	54
7	Всего, ч	108

4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий

3 семестр
Лекции (36 ч)

Наименование темы и их содержание	Объем, час
Тема 1. Введение. Историческая справка.	2
Тема 2. Основы фазовых равновесий в гетерогенных системах. Однокомпонентные системы.	2
Тема 3. Основы фазовых равновесий в гетерогенных системах. Двухкомпонентные и трехкомпонентные системы. Методы исследования диаграмм состояния.	2
Тема 4. Твердые дисперсные системы в фармацевтической промышленности и биотехнологии.	4
Тема 5. Аппаратное обеспечение. Основная вакуумная арматура. Вакуумные и температурные датчики и измерители.	2
Тема 6. Аппаратное обеспечение. Откачные устройства и конденсоры. Лабораторные и промышленные установки сублимационной сушки.	4
Тема 7. Сублимационная сушка: технологические операции. Преамбула.	2
Тема 8. Сублимационная сушка: технологические операции. Критические параметры.	2
Тема 9. Сублимационная сушка: технологические операции. Замораживание.	2
Тема 10. Сублимационная сушка: технологические операции. Отжиг. «Подводные камни».	2
Тема 11. Сублимационная сушка: технологические операции. «Подводные камни».	2
Тема 12. Технологические операции: сушка.	2
Тема 13. Методы исследования, применяемые для определения температурных режимов процессов сублимационной сушки (охлаждение/отжиг/сушка). Методы исследования продуктов сублимационной сушки.	2
Тема 14. Сублимационная сушка: теория, практика и эмпирические	2

закономерности.	
Тема 15. Пути интенсификации процесса сублимационной сушки: повышение эффективности тепло- и массопереноса, методы подвода энергии в зону сублимации.	2
Тема 16. Практическое применение метода сублимационной сушки в биотехнологии и фармацевтической промышленности.	2

Лабораторные занятия (16 ч)

Содержание лабораторных занятий	Объем, час
Примеры моделирования фазовых диаграмм систем (в условиях недостатка экспериментальных данных) с целью определения оптимальных условий кристаллизации сольватов/смешанных кристаллов.	8
Примеры из практики. Разбор причин успехов/неудач.	4
Кейс-сессия	4

Самостоятельная работа студентов (54 ч)

Перечень занятий на СРС	Объем, час
Самостоятельная работа во время занятий из них:	30
изучение теоретического материала, не освещаемого на лекциях	20
выполнение домашних заданий	10
Самостоятельная работа во время промежуточной аттестации из них:	24
подготовка к зачету	24

Программа курса лекций

Раздел 1. Введение. Историческая справка.

Лекция 1.

Основные отличительные особенности и преимущества сублимационной сушки.

Применение сублимационной сушки в различных областях промышленности (биотехнология / фармацевтическая промышленность / ветеринария / медицина / пищевая промышленность / криохимическая технология / восстановление документов/).

Основные недостатки и ограничения сублимационной сушки.

История развития метода сублимационной сушки. Консервирование плазмы крови сублимационной сушкой. История создания отечественных установок сублимационной сушки.

Вклад советских ученых А.В. Лыкова, А.А. Гухмана, А.С. Гинзбурга и их учеников в развитие теории сушки.

Актуальные задачи и инновации в биотехнологии, фармацевтической и пищевой промышленности: почему именно сублимационная сушка?

Раздел 2. Основы фазовых равновесий в гетерогенных системах.

Лекция 2.

Однокомпонентные системы.

Строение диаграмм состояния однокомпонентных систем. Критические явления. Фазовые переходы первого и второго рода. Полиморфизм. Полиморфные переходы. Примеры фазовых диаграмм систем с энантиотропными и монотропными переходами.

Диаграммы состояния типа воды, серы, углекислого газа.

Лекция 3.

Двухкомпонентные и трехкомпонентные системы.

Модели РТХ (давление-температура-концентрация) диаграмм – проекции и сечения. Образование промежуточных конгруэнтно и инконгруэнтно плавящихся соединений. Разбиение на независимые подсистемы. Вырождение в двухкомпонентных системах: индифферентные и сингулярные фазы. Двойные системы с полиморфными переходами. Твердые растворы, типы диаграмм плавкости по Розебому.

Контактная стабилизация: образование сольватов, клатратных соединений, смешанных кристаллов (co-crystals).

Концентрационная диаграмма. TX_1X_2 (температура-концентрация компонента №1 – концентрация компонента №2)) диаграммы: развертка, характеристика фазовых равновесий, изотермические и политермические сечения. Диаграммы плавкости тройных систем с двойными и тройными соединениями.

Методы исследования диаграмм состояния.

Термический анализ (ТА), дифференциально-термический анализ (ДТА), оптическая микроскопия с нагревательным столиком. Рентгенофазовый анализ (РФА). Рентгеноструктурный анализ (РСА). Инфракрасная спектроскопия (ИК) и спектроскопия комбинационного рассеяния (КР-спектроскопия).

Раздел 3. Твердые дисперсные системы в фармацевтической промышленности и биотехнологии.

Лекция 4.

Лекарственные препараты на основе низкомолекулярных соединений.

Лекарственное вещество и лекарственная форма. Классификации лекарственных форм.

Преимущества и недостатки использования лекарственных веществ в высокодисперсном состоянии. Обоснование перехода «лекарственное вещество в индивидуальном состоянии → твердая дисперсная система (ТДС)». Использование ТДС для повышения стабильности, скорости растворения и растворимости и биодоступности лекарственных веществ. Классификации твердых дисперсных систем: по способу получения, по цели применения, по типу системы «лекарственное вещество-носитель», по типу взаимодействия в системе «лекарственное вещество-носитель». Твердые дисперсные системы: механическая смесь, эвтектические системы, твердые растворы, соединения включения.

Методы создания твердых дисперсных систем: совместное плавление, механическая активация, направленная кристаллизация, использование сверхкритических флюидов, распылительная сушка, сублимационная сушка. Примеры.

Лекарственные препараты / медицинские материалы на основе высокомолекулярных соединений.

Физико-химические свойства белков. Лекарственная форма: выбор между жидким и твердым агрегатным состоянием. Факторы, влияющие на устойчивость белковых молекул в растворах: физические (допустимый температурный интервал; отсутствие механического воздействия (напр. вибрации), ультразвукового/ультрафиолетового/ионизирующего излучения), химические (влияние ионной силы и рН среды, разнозаряженного белка, денатурирующих агентов (орг. растворители, соли тяжелых металлов, мочевины)), биохимические (протеолиз).

Создание лекарственного препарата на основе белков/пептидов: информация и оборудование, необходимые на начальном этапе исследований; долгосрочные исследования стабильности препаратов и испытания с использованием метода «ускоренного старения»; аналитические методы и оборудование, применяемые для исследования стабильности и характеристики продуктов деградации. Физические и химические факторы, влияющие на устойчивость белковых молекул в лекарственных препаратах. Основные требования, предъявляемые к носителям, применяемых при изготовлении лекарственных препаратов на основе сырья животного происхождения/культур микроорганизмов, классификация носителей.

Природные (коллаген; хитозан) и синтетические (поливиниловый спирт и др.) полимеры. Медицинские материалы на их основе: гемостатические материалы; материалы

для тканевой и хрящевой инженерии, реконструкции поврежденных костных тканей. Имплантаты с регулируемым высвобождением. Лекарственные формы с регулируемым высвобождением для перорального применения.

Методы, используемые при создании лекарственных препаратов / медицинских материалов на основе высокомолекулярных соединений: распылительная сушка, сублимационная сушка; криоэкстракция. Примеры.

Раздел 4. Аппаратное обеспечение: откачные устройства, конденсоры, камеры сушки, системы контроля и сбора данных. Лабораторные, пилотные, промышленные установки.

Лекция 5.

Основная вакуумная арматура. Вакуумные и температурные датчики и измерители.

Разборные вакуумные соединения, принципиальные схемы соединений с резиновыми и металлическими уплотнениями. Вакуумные вводы и окна. Коммутационная аппаратура (краны, затворы, клапаны, натекатели), принципиальные схемы, требования (для непрогрываемых систем): высокая герметичность, максимальная проводимость в открытом положении, минимальное газовыделение внутренних частей аппаратуры, незначительная адсорбция газов внутренними поверхностями аппаратуры.

Стандарты KF, ISO, CF: геометрия фланцев, допустимый диапазон температур, предельный вакуум, области применения.

Основные типы вакуумных манометров для измерения предварительного, среднего и высокого вакуума: классические (жидкостные; компрессионные; деформационные), терморезисторные, терморезисторные, ионизационные. Диапазоны измерения давления, области применения.

Термоэлектрические преобразователи, термопреобразователи сопротивления.

Лекция 6.

Откачные устройства и конденсоры.

Классификация вакуумных насосов. Основные характеристики и параметры вакуумных насосов: быстрота откачки, быстрота действия вакуумного насоса; наибольшее давление запуска вакуумного насоса; наибольшее рабочее давление вакуумного насоса; предельное остаточное давление вакуумного насоса; наибольшая производительность вакуумного насоса по парам воды; наибольшее допустимое давление паров воды. Диафрагменные (сухие), пластинчато-роторные и плунжерные вакуумные насосы с масляным уплотнением - принципиальные схемы, принцип работы, преимущества и недостатки. Газобалласт – уменьшение «промежуточного вакуума» в камере насоса путем фиксированной подачи воздуха из внешней среды для предотвращения конденсации растворителя, приводит к повышению предельного остаточного давления насоса, но продлевает срок службы масла и самого насоса. Водокольцевые вакуумные насосы и агрегаты на базе водокольцевых насосов с эжекторной ступенью – принцип действия, преимущества и недостатки. Области применения вакуумных насосов различных типов.

Основные типы вакуумных ловушек: механические (маслоотделительные), низкотемпературные охлаждаемые ловушки, термоэлектрические, адсорбционные. Наиболее часто применяемые охладители для низкотемпературных ловушек (конденсоров). Требования, предъявляемые к конденсорам для промышленных установок сублимационной сушки. Холодильные агрегаты и используемые хладагенты. Неблагоприятное воздействие хлорфторуглеводородов (напр..R-12) и фторуглеводородов (напр..R-134a) на окружающую среду и здоровье человека: разрушение озонового слоя и высокий потенциал глобального потепления (Globalwarmingpotential (GWP)).

Лабораторные и промышленные установки сублимационной сушки.

Обзор лабораторных установок на примере оборудования производства MartinChrist и Labconco. Обзор созданных в России лабораторных установок сублимационной сушки.

Обсуждение принципиальных схем пилотных и промышленных установок сублимационной сушки импортного и отечественного производства.

Принципиальная схема установки атмосферной сублимационной сушки.

Раздел 5. Сублимационная сушка: технологические операции.

Лекция 7.

Замороженные растворы низко- и высокомолекулярных соединений. Незамёрзшая жидкая микрофаза. Незамороженная вода в растворах высокомолекулярных соединений. Образование криогелей.

Денатурация белков в процессе сублимационной сушки. Физические и химические факторы, вызывающие денатурацию белков при замораживании: низкие температуры; образование поверхностей раздела при кристаллизации льда (твердое-жидкость) / расслаивании (жидкость-жидкость); криоконцентрирование; изменение рН при замораживании буферных растворов.

Обратимая денатурация при замораживании и сушке. Механизмы предотвращения денатурации при замораживании и сушке. Криопротекторы и лиопротекторы: простые/сложные сахара, многоатомные спирты; полимеры; бычий сывороточный альбумин, рекомбинантный человеческий сывороточный альбумин; органические растворители (трет-бутиловый спирт, глицерин, ДМСО, диметилформамид); ПАВы; аминокислоты и др.

Лекция 8.

Критические параметры.

Критические температуры процесса сублимационной сушки. Температура расстекловывания. «Дополненная» диаграмма плавкости системы сахара-вода.

Проблемы, возникающие при длительном хранении лекарственных препаратов (лиофилизаты) на основе белков: кристаллизация носителей, агрегация, химическое модифицирование (реакции дезаминирования, Майяра; окисление; гидролиз). Факторы, определяющие устойчивость лекарственных препаратов (лиофилизаты) на основе белков: температура хранения; температура расстекловывания; рН; остаточная влажность; химическая природа носителей и их содержание в препарате. Вспомогательные вещества, обеспечивающие устойчивость белковых молекул в лекарственных препаратах при хранении: углеводы (маннит, галактоза, сахароза, лактоза, сорбит, трегалоза); полимеры (ПЭГ, замещенные циклодекстрины); неорганические соли; ПАВы и др.

Лекция 9.

Технологические операции: замораживание.

Основные этапы процесса сублимационной сушки.

Свойства и формы связи воды, особенности льдообразования в растительных и животных тканях. Зависимость доли вымороженной влаги от состава продукта (содержание сухих веществ; хим. состав (содержание сахаров)) и температуры замораживания на примере пищевых продуктов. Выбор конечной температуры замораживания. Обоснование выбора режима замораживания в зависимости от типа объекта.

Влияние режимов замораживания (скорость снижения температуры; направление теплоотвода) на размер и форму кристаллов льда. Влияние растворителей/вспомогательных веществ на морфологию и фазовый состав замороженного раствора. Влияние режимов замораживания на активность ферментов и жизнеспособность дрожжей.

Обзор используемых способов замораживания: «самозамораживание» при пониженном давлении в камере сушки; предварительное замораживание; замораживание непосредственно на полке камеры сушки; замораживание с использованием чрезвычайно больших скоростей охлаждения (распыление в емкость с криогенной жидкостью, охлаждение раствора на металлической пластине и т.д.). Примеры влияния состава и скорости охлаждения на фазовый состав замороженного раствора и морфологию получаемых образцов (неорганические соли; глицин).

Лекция 10.

Технологические операции: отжиг.

Обоснование необходимости стадии длительного изотермического выдерживания либо циклов нагревание-охлаждение в ограниченном температурном интервале. Глицин, маннит: аморфизация носителей при охлаждении и связанные с этим проблемы: 1) быстрое охлаждение раствора приводит к образованию стеклообразной фазы, кристаллизация которой вызывает разрушение флакона вследствие значительного изменения объема; 2) денатурация белка вследствие кристаллизации носителя при

хранении. Влияние режимов отжига на морфологию, фазовый состав замороженного раствора и продолжительность сушки.

Лекция 11.

Технологические операции: сушка.

«Кинетическая кривая» (технологич.) сублимационной сушки - объединение на одном графике кривых зависимости от времени: температуры полок и образца, температуры конденсора (опционально, т.к. колебаниями температуры исправного конденсора (не более 5°) можно пренебречь) с разделением на стадии технологического процесса и кривой зависимости давления в камере сушки от времени на разных стадиях.

Первая и вторая стадии сушки.

Раздел 6. Сублимационная сушка: методы исследования.

Лекция 12.

«Подводные камни».

Возрастание количества параметров, которые необходимо учитывать при увеличении компонентности растворителя. Общее для всех случаев: полиморфизм компонентов (растворители и растворенные вещества) исследуемых систем; аморфизация компонентов исследуемых систем; стеклование растворителя при охлаждении; стеклование раствора при охлаждении; образование твердых растворов. Образование промежуточных соединений при использовании многокомпонентных растворителей, неполное образование промежуточных соединений. Иллюстрация негативных эффектов, возникающих при использовании растворителей *asis*.

Лекция 13.

Методы исследования, применяемые для определения температурных режимов процессов сублимационной сушки (охлаждение/отжиг/сушка).

Термический анализ (ДТА, дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)). Термоэлектрический анализ (ТЭА). Термомеханический анализ (ТМА). РФА (+ РФАс использованием синхротронного излучения). Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Криомикроскопия. Freeze-drying microscopy. Метод «проб и ошибок» - определение оптимальных условий эмпирическим методом.

Иллюстрация влияния выбора температурных режимов на возможность/невозможность получения целевого продукта. Иллюстрация негативных эффектов, возникающих при недооценке важности определения температурных режимов и других параметров.

Методы исследования продуктов сублимационной сушки.

Изменение свойств продуктов сублимационной сушки.

ИК-спектроскопия, практически важная область применения – определение степени кристалличности, определения наличия взаимодействия между компонентами лекарственного препарата. Пробоподготовка: растворы, пленки, таблетки, пасты.

УФ-спектроскопия. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Масс-спектроскопия. Термический анализ (ДТА, термогравиметрический анализ (ТГА)). Рентгенофазовый анализ.

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ). Теория и практика пробоподготовки образцов ультрадисперсных образцов органических веществ для СЭМ.

Фармакопейные методы: определение активности ферментных препаратов, определение аэродинамических характеристик, тест «растворение».

Методы определения остаточного содержания растворителей (остаточной влажности): ТГА, титрование по Фишеру, газовая хроматография, ИК-спектроскопия.

Раздел 7. Сублимационная сушка: теория, практика и эмпирические закономерности.

Лекция 14.

Механизм сублимационной сушки Модель №1: наличие на поверхности различных дефектов (границы зерен, дислокации), характеризующихся избыточной свободной энергией. Поглощение энергии поверхностью происходит неравномерно и на дефектных

участках поверхности возникают молекулы, способные перейти в адсорбированное, а затем в парообразное состояние.

Модель №2: Возникновение тепловых флуктуаций вследствие энергоподвода, ведущих к образованию на поверхности льда микрожидкофазных участков, из которых часть влаги испаряется, а часть вновь замораживается.

Тепло- и массообмен при сублимации. Режимы течения газа: молекулярный, вязкостный, переходный. Сублимация при подводе энергии через слой замороженного материала: модели паропроницаемого и паронепроницаемого слоя. Допущения и выводы. Физическая модель процесса сублимации дисперсного материала при кондуктивном энергоподводе. Влияние конденсора. Выбор предельной температуры конденсора. Закономерности сублимационной сушки, не зависящие от типа энергоподвода.

Лекция 15.

Пути интенсификации процесса сублимационной сушки: повышение эффективности тепло- и массопереноса, методы подвода энергии в зону сублимации.

Движущая сила сублимационной сушки; способы повышения интенсивности процесса: эффективный контролируемый теплоподвод и понижение давления насыщенных паров откачиваемого растворителя использованием низкотемпературных ловушек-конденсоров.

Способы подвода энергии к высушиваемому материалу – кондуктивный, конвективный, радиационный, СВЧ-излучение. Целесообразность их использования при производстве лекарственных препаратов.

Эмпирические закономерности: влияние формы крышки флакона на интенсивность удаления льда при одинаковых режимах сушки; влияние материала и форм флакона, влияние степени заполнения флакона. Влияние инертного газа на эффективность теплоподвода: иллюстрация экспериментами с использованием теплопроводящей пасты.

Атмосферная сублимационная сушка - сублимационная сушка в активном гидродинамическом режиме, которая объединяет преимущества процессов сублимации (высокое качество продукта) и активной гидродинамики (более высокая скорость и низкая стоимость процесса).

Иллюстрация гипотезы механизма процесса удаления остаточной влажности с использованием различных методов сушки.

«Подводные камни» при сушке во флаконах - неравномерность кристаллизации и последующей сублимации льда во флаконах, расположенных на краях и в центре полок. Эффект, не оказывающий заметного влияния при относительно высоких температурах полок (+5 - +15°C), может стать серьезной проблемой при сушке при низких температурах. Роль экранов («отражателей») для предотвращения нагревания краевых флаконов радиационным способом.

Раздел 8. Практическое применение метода сублимационной сушки в биотехнологии, фармацевтической и пищевой промышленности.

Лекция 16.

NAB® - технология солюбилизации плохо растворимых в воде лекарственных веществ путем инкапсулирования в наночастицах альбумина.

Zydis® – технология производства таблеток, диспергируемых в полости рта.

Пример разработки способа солюбилизации нерастворимых в воде биологически активных веществ природного происхождения и его технологического воплощения. Создание композиций для проведения исследований на животных.

Лекция 17.

Использование сублимационной сушки при создании антибиотиков и современных противовирусных препаратов. Препараты для ветеринарии.

Материалы для регенеративной медицины – комбинированные полимерные матрицы на основе полимерных криогелей / полисахаридов природного происхождения. Взаимосвязь между способом создания комбинированной полимерной матрицы (концентрация/состав исходного раствора, компонентность используемого растворителя, способ охлаждения раствора, термическая предыстория, критические параметры лиофильной сушки) и ее внутренней структурой, физико-химическими свойствами, биологической совместимостью и гемостатическим потенциалом.

Лекция 18.

Консервирование продуктов питания методом сублимационной сушки: продовольствие для подводного флота и космоса, экспедиционное и туристическое продовольствие.

5. Перечень учебной литературы

5.1. Основная литература

1. G.-W. Oetjen, P. Haseley. Freeze-Drying; Second Edition. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2004. 395с.
2. B.S. Chang, S. Hershenson. Practical Approaches to Protein Formulation Development. In: J.F. Carpenter, M.C. Manning, editors. Rational design of stable protein formulations: theory and practice (Pharmaceutical biotechnology; v.13). NewYork: KluwerAcademic/PlenumPublishers, 2002. 1-20.
3. J.F. Carpenter, B.S. Chang, W. Garzon-Rodriguez, T.W. Randolph. Rational Design of Stable Lyophilized Protein Formulations: Theory and Practice. In: Rational design of stable protein formulations: theory and practice (Pharmaceutical biotechnology; v.13). NewYork: KluwerAcademic/PlenumPublishers, 2002. 109-127.
4. F. Franks. Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals: principles and Practice. RSC, 2007. 211 с.
5. J.S. Liu. Physical characterization of pharmaceutical formulations in frozen and freeze-dried solid states: Techniques and applications in freeze-drying development // Pharm. Dev. Technol., 2006, 11, p. 3-28.
6. W. Wang. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals // Int. J. Pharm., 2000, 203, p. 1-60.
7. F. Franks. Freeze-drying of bioproducts: putting principles into practice // Eur. J. Pharm. Biopharm., 1998, 45, p. 221-229.
8. Б.Д. Пауэр. Высоковакуумные откачные устройства, пер. с англ., М.: Энергия, 1969. 528 с.
9. А.В.Лыков Теория сушки. М.: Энергия, 1968. 470 с.
10. Г.В. Семенов. Вакуумная сублимационная сушка. – М.: ДеЛи плюс, 2013. 264 с.
11. Б.П. Камовников, Л.С. Малков, В.А. Воскобойников Вакуум-сублимационная сушка пищевых продуктов. (Основы теории, расчет и оптимизация), М: Агропромиздат, 1985. 288с.

6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся

1. T.W.G. Rowe. The theory and practice of freeze-drying // Annals of the New York Academy of Sciences, 1960, 85(2), p. 641-681.
2. J.G. Day, G.N. Stacey. Cryopreservation and freeze-drying protocols, Second Edition. Totowa, NewJersey: HumanaPressInc. 2007.
3. В.Г. Поповский и др. Сублимационная сушка пищевых продуктов растительного происхождения. М.: Пищевая промышленность, 1975. 337 с.
4. Дж. Бернштейн. Полиморфизм молекулярных кристаллов. М.; Наука, 2007. 500 с.
5. Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т.1. М: БИНОМ, 2012. 328 с.
6. А.И. Пипко, В.Я. Плисковский, Е.А. Пенчко. Конструирование и расчет вакуумных систем. 3-е изд., перераб. и доп. М: Энергия, 1979. 504 с.
7. Ю.Д. Третьяков, Н.Н. Олейников, А.П. Можяев. Основы криохимической технологии. М.: Высшая школа, 1978, 143 с.

7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

Для освоения дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» используются следующие ресурсы:

- электронная информационно-образовательная среда НГУ (ЭИОС);
- образовательные интернет-порталы;
- информационно-коммуникационная сеть Интернет.

Взаимодействие обучающихся с преподавателем осуществляется, помимо очного, через личные кабинеты преподавателя и студента в ЭИОС, электронную почту, через GoogleMeet и ZOOM.

7.1 Современные профессиональные базы данных:

- Реферативно-библиографическая база данных Scopus (Elsevier)
- Библиометрическая база данных Web of Science Core Collection (Thomson Reuters Scientific LLC.)
- Кембриджский банк структурных данных CCDC CSD
- Электронная библиотека диссертаций Российской государственной библиотеки (ЭБД РГБ)
- Электронные ресурсы российской научной библиотеки eLibrary.ru
- Электронные ресурсы издательства American Chemical Society (ACS)
- Электронные ресурсы издательства The Royal Society of Chemistry (RSC)
- Электронные ресурсы издательства Wiley

7.2. Информационные справочные системы

Информационные справочные системы не используются.

8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

8.1 Перечень программного обеспечения

Windows, Microsoft Office, Kaspersky

8.2 Информационные справочные системы не используются.

9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Для реализации дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» используются специальные помещения:

1. Учебные аудитории для проведения занятий, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля, промежуточной и итоговой аттестации;

2. Помещения для самостоятельной работы обучающихся.

Учебные аудитории укомплектованы специализированной мебелью и техническими средствами обучения, служащими для представления учебной информации большой аудитории.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети "Интернет" и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду НГУ.

Практические занятия проводятся в формате ознакомительных экскурсий на предприятия и организации Новосибирска и Новосибирской области, осуществляющие деятельность в области производств и контроля качества лекарственных средств. Для реализации используется автотранспорт НГУ.

Реализация дисциплины в случае принятия противоэпидемических мероприятий осуществляется с применением электронного обучения на платформах GoogleMeet и ZOOM, позволяющим достигать запланированных результатов по дисциплине.

Для проведения занятий лекционного типа предлагаются следующие наборы демонстрационного оборудования и учебно-наглядных пособий:

- комплект лекций-презентаций по темам дисциплины.

Материально-техническое обеспечение образовательного процесса по дисциплине для обучающихся из числа лиц с ограниченными возможностями здоровья осуществляется согласно «Порядку организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья в Новосибирском государственном университете».

Виды/формы образовательных технологий

Преподавание курса ведется в виде лекций с показом основной информации на слайдах в формате MS PowerPoint или PDF. В ходе некоторых лекций студентам могут также предлагаться для общегруппового разбора задачи по соответствующим разделам курса.

Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов состоит в предоставлении им Программы курса лекций, списков литературы и полезных для освоения курса интернет-сайтов. Кроме того, на последней лекции курса студентам передается комплект PDF-файлов с иллюстрациями ко всем лекциям курса.

Обратная связь с аудиторией обеспечивается тем, что лектор может оперативно влиять на ход лекции, отвечая на актуальные и практически значимые для студентов вопросы по освещаемым темам или помогая в разрешении затруднений или исправлении ошибок, возникших при понимании курса. В случае возникновения у студента трудностей с усвоением лекционного материала или решением задач предусмотрены также консультации во внелекционное время.

10. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины.

Перечень результатов обучения по дисциплине «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» и индикаторов их достижения представлен в виде знаний, умений и владений в разделе 1.

10.1 Порядок проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине

Текущий контроль успеваемости:

Виды и формы текущего контроля по дисциплине «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» предусмотрены в виде контроля посещаемости занятий и ответов на вопросы по окончании лекций.

Промежуточная аттестация:

Аттестация по дисциплине «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» проводится в форме письменного зачета по билетам. Допуск к зачету осуществляется только в том случае, если студент посетил более 70% лекций.

Описание критериев и шкал оценивания индикаторов достижения результатов обучения по дисциплине «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности»

Таблица 10.1

Код компетенции	Индикатор	Результат обучения по дисциплине	Оценочное средство
УК-2	УК-2.1. Выбирает и обосновывает методы	<i>Знает</i> достоинства и ограничения метода сублимационной сушки; основные технологические операции (этапы) процесса сублимационной сушки и	зачет

	управления проектом на всех этапах его жизненного цикла	их характеристики; <i>Умеет</i> применять современные методы исследования для определения температурных режимов процессов сублимационной сушки (охлаждение/отжиг/сушка); <i>Владеет</i> основами физико-химического анализа для обеспечения комплексного подхода при решении задач прикладного характера	
ПК-3	ПК-3.1. Применяет теоретические и эмпирические модели при планировании и реализации научных исследований	<i>Знает</i> влияние режимов замораживания и отжига на морфологию, фазовый состав замороженного раствора и продолжительность сушки; <i>Знает</i> пути интенсификации процесса сублимационной сушки, физические и химические факторы, определяющие устойчивость лекарственных препаратов (лиофилизаты) на основе белков (температура хранения; температура стеклования; рН; остаточная влажность; химическая природа носителей и их содержание в препарате); <i>Умеет</i> применять современные методы исследования для характеристики продуктов сублимационной сушки; <i>Владеет</i> способами обеспечения комплексного подхода при решении задач прикладного характера	зачет
ПК-4	ПК-4.1. Систематизирует информацию, полученную в ходе НИР, анализирует ее и сопоставляет с литературными данными.	<i>Знает</i> криопротекторы, лиопротекторы и вещества, используемые для повышения устойчивости белковых молекул в лекарственных препаратах (лиофилизаты) при хранении; <i>Знает</i> эмпирические закономерности при сушке во флаконах (влияние формы крышки флакона на интенсивность удаления льда при одинаковых режимах сушки; влияние материала и форм флакона, влияние степени заполнения флакона, «краевые эффекты»); <i>Владеет</i> методами обоснованного выбора фармацевтических наполнителей, растворителей, температурных режимов сушки.	зачет

Таблица 10.2 Пример оценивания ответов

Критерии оценивания результатов обучения	Шкала оценивания
<u>Домашнее задание:</u> - Отсутствие ошибок в выполненном задании или незначительные ошибки,	<i>Зачет</i>

<p>при общем верном ходе решения и понимании сути применяемого подхода</p> <p>Зачет:</p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие полных ответов на все вопросы с непринципиальными неточностями, – осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность ответов, – точность и корректность применения терминов и понятий 	
<p>Домашнее задание:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Отсутствие решений или неумение пояснить предоставленное решение; грубые ошибки, непонимание того, как подойти к решению задания <p>Зачет:</p> <ul style="list-style-type: none"> – наличие ответов не на все вопросы, часть из которых неполные и/или с существенными ошибками, – отсутствие осмысленности, структурированности, логичности и аргументированности в изложении материала, – грубые ошибки в применении терминов и понятий. 	<i>Незачет</i>

Типовые контрольные задания и иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения

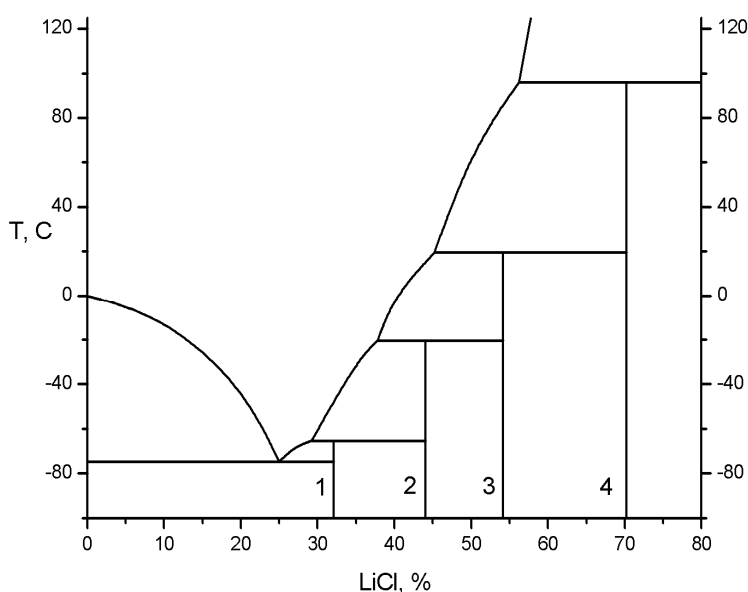
Формой текущего контроля при прохождении дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности» являются контроль посещаемости занятий и контроль за ведением конспектов лекций.

Для того, чтобы быть допущенным к зачету, студент должен в ходе обучения посетить не менее 70% лекционных занятий;

Учебно-методическое обеспечение дисциплины: при подготовке к лекциям и зачету студенты могут использовать рекомендованные преподавателем литературные источники, набор лекционных презентаций в PDF-формате, который передается студентам по окончании чтения курса лекций, и Интернет-ресурсы, а также любую доступную справочную литературу, изданную после 2010 года, программное обеспечение и базы данных.

Примеры заданий:

Задание 1.



1. Определить формулы соединений, образующихся в системе LiCl - H₂O (концентрации указаны в массовых процентах). Обозначить одно- и двухфазные области.
2. Проследить изменение состава твердой фазы при нагревании гомогенизированной твердой смеси, содержащей 43% LiCl.
3. Для 200 г. смеси, содержащей 62.5% LiCl, определить количество и состав жидкости и находящихся с ней в равновесии кристаллов при T=50 и 110°C.
4. При T=-80°C приготовили смесь, состоящую из 2 г. соединения 1 и 11 г. соединения 3. Определить количество и состав жидкости и находящейся с ней в равновесии кристаллов при T=10 и 40°C.
5. Привести предполагаемые экспериментальные кривые ТА и ДТА нагревания для соединений 2 и 3.

Задание 2.

Приведены основные физико-химические свойства группы потенциальных лекарственных веществ (ЛВ) и требования к функциональным свойствам прототипа лекарственного препарата (композиция):

1. Углеродный каркас представляет собой аннелированную полициклическую систему (6-ти и 5-ти членные циклы);
2. Молекулярная масса 500±100 а.е.м.;
3. ЛВ практически нерастворимо в воде (менее 0,01 мг/мл);
4. Растворимость в органических растворителях слабо зависит от природы растворителя: ЛВ одинаково малорастворимо (5 мг/мл и менее) как в неполярных (бензол и т.д.), так и в полярных органических растворителях (спирты; 1,4-диоксан и т.д.) вследствие наличия как липофильных, так и гидрофильных фрагментов в структуре;
5. ЛВ относится к III или IV классу по BCS (если определено).
6. В создаваемой композиции ЛВ должно быть равномерно распределено по объему носителя (не механическая смесь);
7. Препарат предназначен для инъекционного либо ингаляционного введения в организм;
8. При использовании инъекционного способа введения, после добавления растворителя (физ. раствор / другие среды) должен образоваться гомогенный однородный раствор / наносуспензия;
9. Создаваемая композиция может быть использована как для низкодозных, так и высокодозных ЛВ (диапазон % ЛВ в ЛФ: 2 – 40 масс. %).

Вопросы к заданию 2:

1. На основании приведенных данных произведите отбор подходящих носителей для создания препарата и обоснуйте сделанный выбор.
2. На основании приведенных данных произведите отбор подходящих растворителей для создания препарата и обоснуйте сделанный выбор.
3. Объясните выбор условий охлаждения и необходимости (да/нет) стадии отжига. Какие экспериментальные методы Вы предполагаете использовать для определения температурных режимов замораживания и отжига? Какими методами Вы предполагаете определять продолжительность стадии отжига?
4. Предложите температурные режимы сушки и объясните их выбор.
5. Какие экспериментальные методы Вы предполагаете использовать для характеристики полученного препарата. Объясните их выбор.

Примеры вопросов на зачете:

1. Диаграммы состояния однокомпонентных систем. Полиморфизм. Примеры фазовых диаграмм систем с энантиотропными и монотропными переходами.

2. Диаграммы состояния двухкомпонентных систем. Модели РТХ диаграмм – проекции и сечения. Образование промежуточных конгруэнтно и инконгруэнтно плавящихся соединений. Разбиение на независимые подсистемы.
3. Вырождение в двухкомпонентных системах: индифферентные и сингулярные фазы. Двойные системы с полиморфными переходами.
4. Твердые растворы, типы диаграмм плавкости по Розебому.
5. Контактная стабилизация: образование сольватов, клатратных соединений, смешанных кристаллов (co-crystals).
6. Диаграммы плавкости тройных систем с двойными и тройными соединениями.
7. Лекарственное вещество и лекарственная форма. Классификации лекарственных форм.
8. Классификации и методы создания твердых дисперсных систем.
9. Физические и химические факторы, влияющие на устойчивость белковых молекул в лекарственных препаратах.
10. Основные требования, предъявляемые к носителям, применяемых при изготовлении лекарственных препаратов на основе сырья животного происхождения/культур микроорганизмов, классификация носителей.
11. Разборные вакуумные соединения, принципиальные схемы соединений с резиновыми и металлическими уплотнениями. Вакуумные вводы и окна, коммутационная аппаратура: принципиальные схемы и требования.
12. Основные типы вакуумных манометров. Диапазоны измерения давления, области применения.
13. Термоэлектрические преобразователи, термопреобразователи сопротивления.
14. Классификация вакуумных насосов. Основные характеристики и параметры вакуумных насосов. Принципы работы. Газобалласт.
15. Основные типы вакуумных ловушек. Требования, предъявляемые к конденсорам для промышленных установок сублимационной сушки. Холодильные агрегаты и используемые хладоны.
16. Лабораторные и промышленные установки сублимационной сушки. Принципиальная схема установки атмосферной сублимационной сушки.
17. Незамёрзшая жидкая микрофаза. Незамороженная вода в растворах высокомолекулярных соединений. Криогели.
18. Денатурация белков в процессе сублимационной сушки. Физические и химические факторы, вызывающие денатурацию белков при замораживании.
19. Механизмы предотвращения денатурации при замораживании и сушке. Криопротекторы и лиопротекторы.
20. Факторы, определяющие устойчивость лекарственных препаратов (лиофилизаты) на основе белков. Вспомогательные вещества, обеспечивающие устойчивость белковых молекул в лекарственных препаратах при хранении.
21. Критические температуры процесса сублимационной сушки. Температура расстекловывания.
22. Свойства и формы связи воды, особенности льдообразования в растительных и животных тканях. Выбор конечной температуры замораживания. Методы замораживания. Обоснование выбора режима замораживания в зависимости от типа объекта.
23. Влияние режимов замораживания (скорость снижения температуры; направление теплоотвода) на размер и форму кристаллов льда. Влияние растворителей/вспомогательных веществ на морфологию и фазовый состав замороженного раствора.
24. Способы подвода энергии к высушиваемому материалу – кондуктивный, конвективный, радиационный, СВЧ-излучение. Целесообразность их использования при производстве лекарственных препаратов.
25. Закономерности сублимационной сушки, не зависящие от типа энергоподвода.

26. Физическая модель процесса сублимации дисперсного материала при кондуктивном энергоподводе.
26. Эмпирические закономерности сублимационной сушки.
27. «Краевые эффекты» при сушке во флаконах. Способы борьбы с ними.
28. Методы исследования, применяемые для определения температурных режимов процессов сублимационной сушки (охлаждение/отжиг/сушка).
29. Методы исследования продуктов сублимационной сушки.

Лист актуализации рабочей программы дисциплины «Сублимационная сушка в фармацевтической, биотехнологической и пищевой промышленности»

№	Характеристика внесенных изменений (с указанием пунктов документа)	Дата и № протокола Ученого совета факультета естественных наук	Подпись ответственного