

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОНКОДИСПЕРСНЫХ ПОРОШКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ СУБЛИМАЦИОННОЙ СУШКИ В УСЛОВИЯХ АКТИВНОЙ ГИДРОДИНАМИКИ

А.Ю. Троянкин, аспирант, А.А. Диденко, аспирант, А.М. Каталевич, аспирант,
Н.В. Меньшутина, профессор

кафедра Кибернетики химико-технологических процессов Российского химико-
технологического университета им. Д.И. Менделеева

e-mail: a.troyankin@gmail.com

В работе представлены результаты экспериментальных и аналитических исследований, полученных методом распылительной сублимационной сушки при атмосферном давлении порошков маннитола, декстрана, а также препарата на основе фосфолипидов.

Results of experimental and analytical research of spray freeze-dried powders of dextran, mannitol and a drug based on phospholipids are presented. The results include data on drying kinetics, SEM, porosity analysis, and the phospholipids' size distribution.

Ключевые слова: сублимационная сушка, распылительная сушка, маннитол, декстран.

Key words: freeze-drying, spray drying, mannitol, dextran.

Химико-фармацевтическая индустрия на сегодняшний день одна из наиболее развивающихся отраслей промышленности. Постоянно повышающиеся требования к качеству производимой продукции подталкивают к разработке и внедрению инновационных и совершенствованию уже существующих технологических процессов.

Продуктами химико-фармацевтического производства являются лекарственные препараты и биологически активные вещества, требующие специальных методов обработки, что обусловлено необходимостью получения продукции высокого качества с predetermined свойствами.

За последнее десятилетие разработка новых методов введения лекарственных препаратов и приспособлений для ингаляции сухих порошкообразных веществ и их безыгольной внутрикожной инъекции или пролонгированное парентеральное введение препаратов привело к росту потребности в порошковой лекарственной форме, имеющей в своем составе активные фармацевтические ингредиенты (АФИ).

В отличие от производства и приемов обращения с порошковыми формами, предназначенными для внутреннего употребления, методы изготовления стабильных биофармацевтических порошков сталкиваются с серьезными ограничениями, связанными с чувствительностью пептидов и протеинов к условиям процесса измельчения до порошкообразного состояния. Более того, объемные свойства, такие как распределение по размерам частиц в конечном продукте или их плотность, различаются в зависимости от приложения этого продукта. Частишки сухого порошка для ингаляции, например, должны быть менее 7 мкм в диаметре и иметь незна-

чительный разброс по величине, в то время как частички для безыгольной баллистической инъекции должны быть диаметром 30-60 мкм и с плотностью более 0.7 г/мл для успешного внутрикожного введения [1].

Именно поэтому одной из наиболее ответственных операций в производстве фармацевтических продуктов является сушка. Многие продукты фармацевтического производства являются термолабильными веществами, для которых тепловая сушка не приемлема. В этом случае применяется сублимационная сушка, которая исключает воздействие повышенных температур на высушиваемое вещество.

Развитием метода классической вакуумной сублимационной сушки является атмосферная сублимационная сушка, т.е. сублимационная сушка в активном гидродинамическом режиме, которая объединяет преимущества процессов сублимации (высокое качество продукта) и активной гидродинамики (более высокая скорость и низкая стоимость процесса) [2, 3]. Атмосферная сублимационная сушка является инновационным методом для получения тонкодисперсных фармацевтических порошков, в котором используется сублимационная установка с активным гидродинамическим режимом.

Экспериментальная установка

Экспериментальная установка собственной конструкции была создана на кафедре кибернетики химико-технологических процессов РХТУ им. Д.И. Менделеева. Использование предложенной установки в технологии сушки фармацевтических препаратов и биологически активных веществ позволяет достичь существенных преимуществ по сравнению с классичес-

кой полочной вакуумной сублимационной сушилкой.

Процесс реализован в периодическом режиме и проводится в 2 стадии: 1-я стадия –

замораживание раствора с продуктом, 2-я стадия – атмосферная сублимационная сушка в условиях активной гидродинамики. Схема экспериментальной установки приведена на рис. 1.

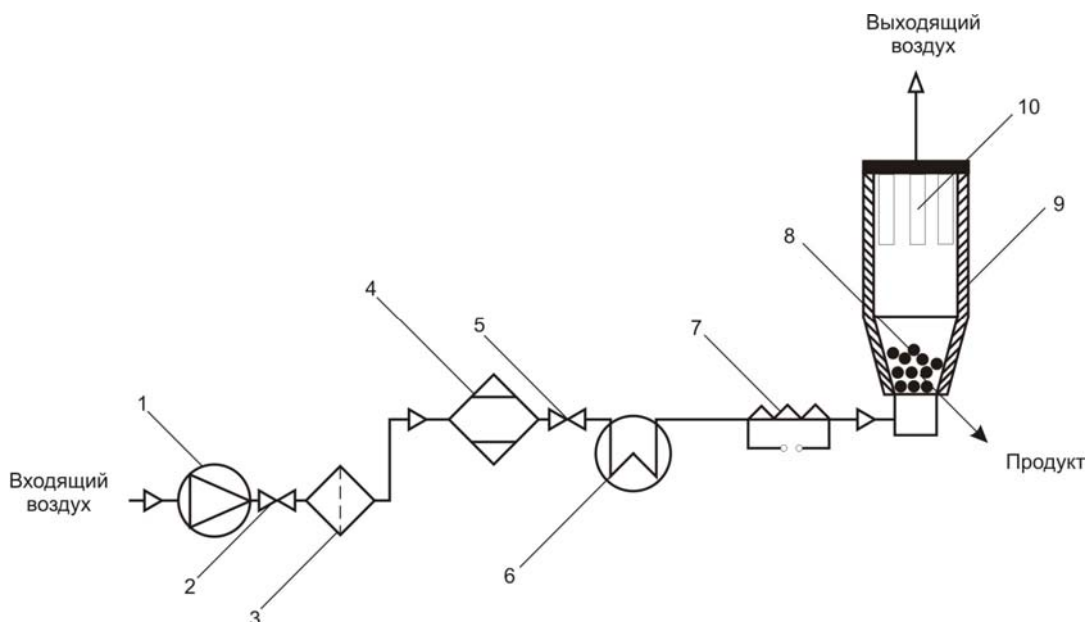


Рис. 1. Схема экспериментальной установки для сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики: 1 – компрессор; 2 – вентиль; 3 – воздушный фильтр; 4 – осушитель воздуха; 5 – вентиль; 6 – трубчатый теплообменник; 7 – электрический подогреватель воздуха; 8 – сублимационная камера фонтанирующего слоя; 9 – рубашка; 10 – фильтры.

На первой стадии раствор исследуемого вещества распыляется с помощью ультразвуковой форсунки Sono-Tek (рабочий диапазон частот 45 кГц – 120 кГц) в емкость с жидким азотом, где происходит его сверхбыстрое замораживание. На второй стадии частицы замороженного раствора переносятся в сублимационную камеру фонтанирующего слоя, в которой далее происходит процесс атмосферной сублимационной сушки.

На входе в камеру установлена газораспределительная решетка (диаметр ячейки 1 мкм), обеспечивающая необходимый для достижения фонтанирующего слоя профиль воздушного потока внутри камеры. Во избежание нагрева камеры от внешних источников тепла, снаружи камера снабжена рубашкой диаметром 240 мм, охлаждаемой сухим льдом. В верхней части камеры установлены сеточные фильтры с диаметром ячейки 5 мкм.

Линия подготовки воздуха включает в себя: поршневой компрессор компании «Atlas Copco» (модель LF 10 с максимальным рабочим давлением 1 МПа), осушитель адсорбционного типа компании «Atlas Copco» (модель CD 12), одноходовой кожухотрубный теплообменник, предназначенный для охлаждения воздуха до требуемой температуры. Для тонкой регулировки температуры воздуха, поступающего в сублимационную камеру, после теплообменника в конструкции установки предусмотрен подогреватель воздуха, температура в котором

регулируется посредством изменения напряжения подаваемого на нить накаливания с помощью ЛАТРа.

Объекты сушки

В качестве объектов сушки были использованы растворы декстрана-40, манитол и раствор препарата на основе фосфолипидов (препарат N):

- Декстран является вспомогательным и криопротекторным веществом для фармацевтических веществ. Представляет собой биополимер, который получают ферментацией сахарозы. Растворим в воде (реакция нейтральная) и в органических растворителях. $T_{эвтектики} = -17^{\circ}\text{C}$.

- Маннитол – осмотический диуретик. Лиофилизированная масса светло-желтого цвета. Оказывает противоотечное и диуретическое действие, повышает осмотическое давление плазмы, способствует переходу жидкости из тканей в сосудистое русло. Растворим в воде (очень легко – в горячей). $T_{эвтектики} = -20^{\circ}\text{C}$.

- Отечественный лекарственный препарат N на основе фосфолипидов, используемый для репарации поврежденных мембран гепатоцитов при гепатитах различной этиологии, в частности, вирусного гепатита С. В состав препарата входит фосфатидилхолин из бобов сои – наиболее распространенный природный фосфолипид – и натриевая соль глицирризиновой кислоты. Растворим в воде. $T_{эвтектики} = -23^{\circ}\text{C}$.

Выбранные в качестве объектов атмосфер-

ной сублимационной сушки в фонтанирующем слое вещества позволят оценить влияние параметров процесса на основные механические характеристики веществ и биологическую активность препаратов как конечных продуктов.

Экспериментальные исследования

Процесс сушки проводится при температуре, близкой к температуре эвтектики высушиваемого вещества, что обеспечивает наибольшую скорость процесса. Температуры эвтектики исследуемых продуктов определялись в отдельном исследовании [4] и указаны в кратком описании объектов сушки.

С каждым из исследуемых продуктов была проведена своя серия экспериментов, получены кинетические кривые атмосферной сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики. На рис. 2–4 представлена зависимость изменения влагосодержания замороженных 10% растворов продуктов в процессе сублимационной сушки при атмосферном давлении.

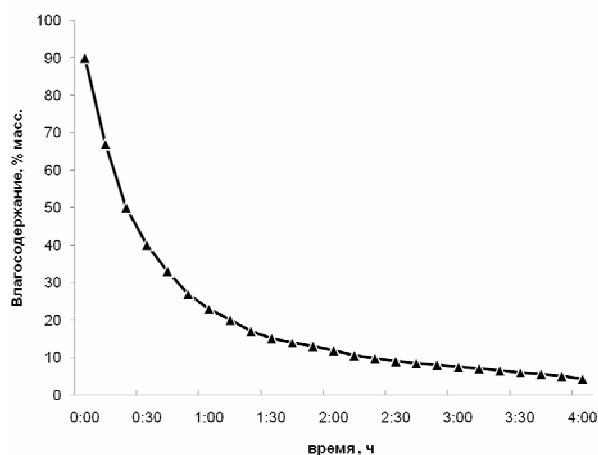


Рис. 2. Зависимость влагосодержания высушиваемых частиц замороженного декстрана от времени. Средний диаметр частиц: 40 мкм. Температура сушильного агента: - 20 °С.

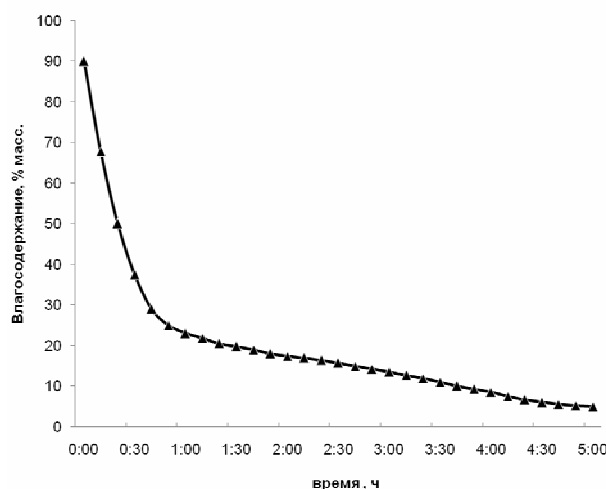


Рис. 3. Зависимость влагосодержания высушиваемых частиц замороженного маннитола от времени. Средний диаметр частиц: 50 мкм. Температура сушильного агента: - 22 °С.

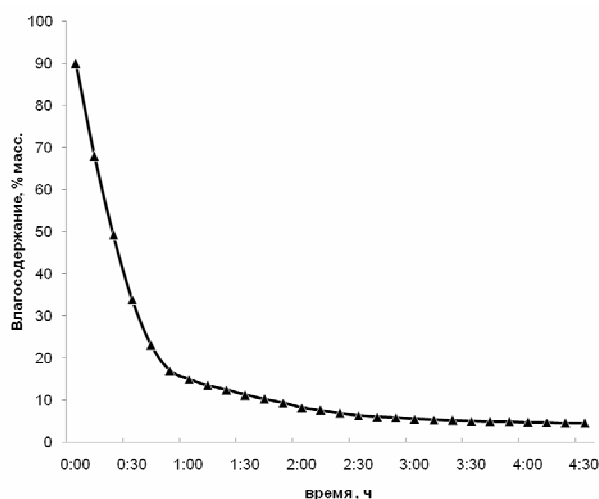


Рис. 4. Зависимость влагосодержания высушиваемых частиц замороженного препарата N на основе фосфолипидов от времени. Средний диаметр частиц: 50 мкм. Температура сушильного агента: - 25 °С.

Концентрация растворов высушиваемых веществ составляла 10% масс., таким образом, основную массу замороженных частиц составлял лед, при сублимации которого практически не возникает сопротивления отводу пара из зоны сублимации, связанного с диффузией сквозь поры уже высушенного вещества [4]. В этом случае можно было бы утверждать, что в данных условиях атмосферная сублимационная сушка в фонтанирующем слое проходит в первом периоде, однако дальнейшие исследования при помощи электронной микроскопии показали, что частицы высушиваемого вещества имеют выраженную развитую пористую структуру (рис. 5).

Поэтому можно предположить, что атмосферная сублимационная сушка в условиях активной гидродинамики должна проходить и во втором периоде, что подтверждает характер экспериментально полученной зависимости (на графиках присутствуют линейные и нелинейные участки) влагосодержания от времени (рис. 2–4). При этом влага удаляется из высушиваемого материала до требуемого остаточного влагосодержания 1-5% масс.

Аналитические исследования и характеристики полученных веществ

Полученные образцы были исследованы методом сканирующей электронной микроскопии. Фотографии высушенных порошков (рис. 5–7) были сделаны на сканирующем электронном микроскопе Hitachi Ultra-high Resolution Scanning Electron Microscope S-4800 в Женевском университете. Полученные микропорошки характеризуются сферичностью частиц, узким гранулометрическим составом и высокой пористостью. Размер частиц порошка в процессе сублимационной сушки в условиях активной гидродинамики при значительном падении массы

существенно не изменяется, что приводит к высокой пористости и малой плотности частиц.

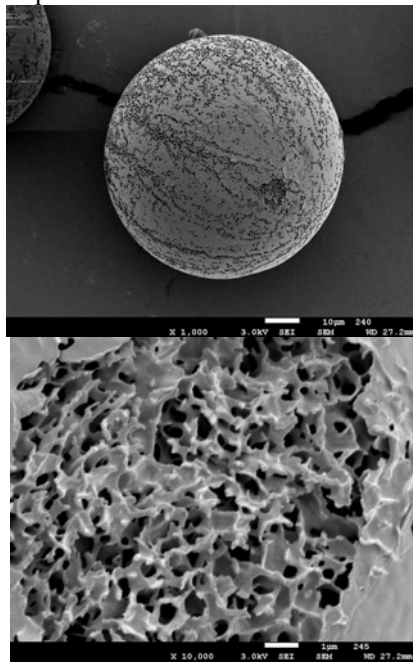


Рис. 5. Фотографии высушенных частиц декстрана.

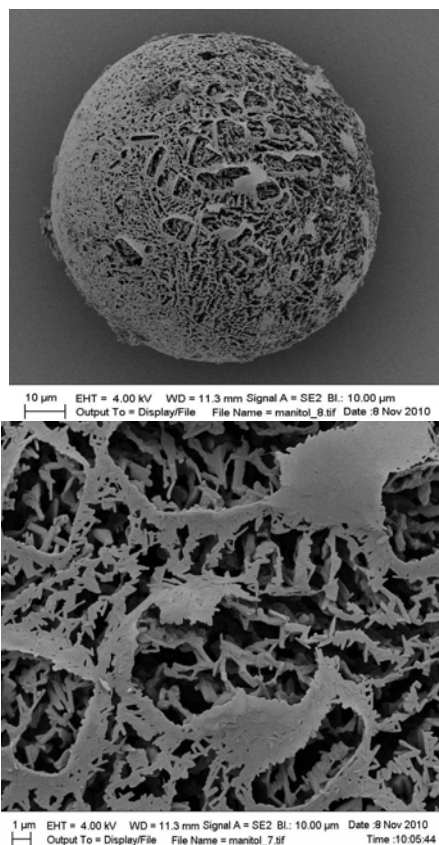


Рис. 6. Фотографии высушенных частиц маннитола.

Анализируя данные сканирующей электронной микроскопии, было рассчитано распределение частиц по размерам, согласно которому средний размер высушенных частиц составил 40 – 50 мкм.

Дополнительно для декстрана была проведена оценка поверхностной структуры (объем

и площадь нанопор). Данное исследование проводилось методом азотной порометрии на оборудовании Nova Quantachrome Instruments в университете г. Гамбург сотрудниками научной группы проф. И. Смирновой. Для расчета распределения пор по размерам главным образом использовался метод ВЖН, был вычислен общий объем и средний радиус пор. По модели ВЕТ была оценена площадь внутренней поверхности. Характеристики частиц порошка высушенного 10% раствора декстрана представлены в табл. 1.

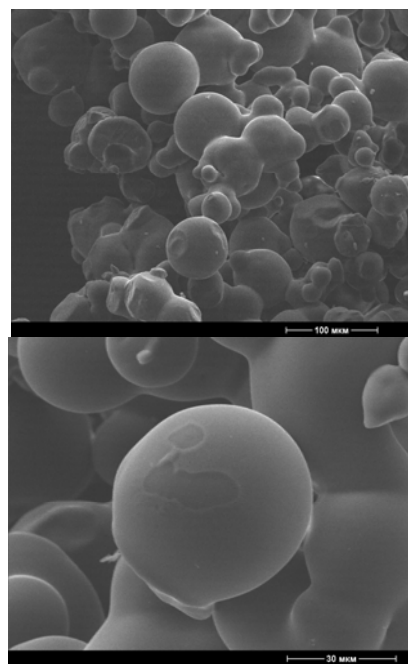


Рис. 7. Фотографии высушенных частиц фосфолипидного препарата N.

Поры размером более 1 мкм метод азотной порометрии учесть не позволяет, однако полученные фотографии свидетельствуют о присутствии в образце пор микромасштаба.

Для анализа общего объема пор частицы были проведены дополнительные расчеты, которые показали, что средний суммарный объем пор для частицы порошка декстрана диаметром 40 мкм составляет порядка $4.3 \cdot 10^{-1} \text{ см}^3/\text{г}$.

Сравнивая это значение со значением объема пор наномасштаба, можно сделать вывод о значительном вкладе объема нанопор в общий объем пор частицы.

Таким образом, из анализа характеристик полученного продукта можно сделать следующие выводы:

- В образце имеется значительное количество нанопор (радиус пор не более 100 нм),
- Образец имеет относительно большую площадь внутренней поверхности (для сравнения, в аэрогелях площадь внутренней поверхности в среднем составляет от $500 \text{ м}^2/\text{г}$).
- Именно нанопоры вносят значительный вклад в площадь внутренней поверхности и внутренний объем пор частицы.

Таблица 1. Характеристика частиц порошка высушенного 10% раствора декстрана.

Средний диаметр частиц	30÷40 мкм
Площадь внутренней поверхности	≈ 180 м ² /г
Объем пор с радиусом не более 100 нм (нанопоры)	≈ 1.980e-01 см ³ /г
Средний радиус нанопор	≈ 2 нм
Общий объем пор частицы (рассчитанное значение)	≈ 4.3e-01 см ³ /г

Оценка поверхностной структуры для маннитола к настоящему моменту не закончена, однако согласно данным электронной микроскопии предполагается, что высушенные образцы маннитола имеют близкие с декстраном значения площади внутренней поверхности и пористости.

Аналитические исследования фосфолипидного препарата N включали в себя определение размера фосфолипидов, содержащихся в частицах высушенного порошка и сравнение распределения по размерам фосфолипидов, содержащихся в высушенных частицах, полученных методами вакуумной сублимационной сушки и атмосферной сублимационной сушки (рис. 8).

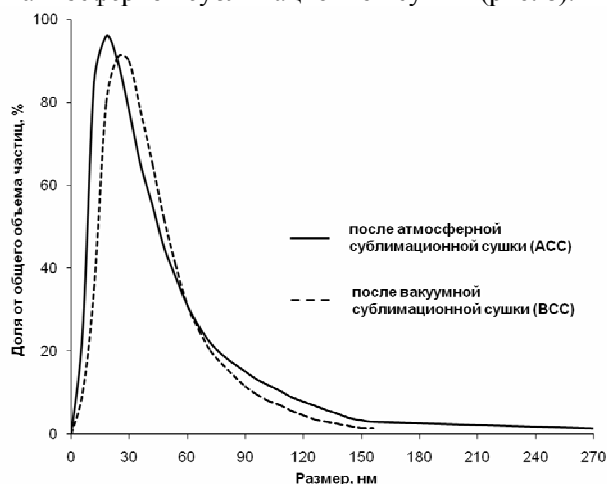


Рис. 8. Сравнительный анализ распределения по размерам с позиции полидисперсности фосфолипидов, содержащихся в растворе препарата N после ВСС и после АСС.

Для определения размеров фосфолипидов использовался фотонный корреляционный спектрометр Beckman N5 фирмы Beckman Coulter; исследование проводилось в научно-исследовательском институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАМН.

Сравнивая кривые распределения фосфолипидов до и после высушивания коллоидного раствора препарата N видно, что индекс полидисперсности после высушивания методом атмосферной сублимационной сушки увеличился, что свидетельствует о расширении диапазона разброса частиц по размерам. Последующий анализ с позиции полидисперсности образца показывает, что в высушенном образце более 95% числа фосфолипидов имеют размер 25 нм, и лишь около 5% имеют больший размер. При этом видно, что в образцах, полученных вакуумной сублимационной сушкой, порядка 90% фосфолипидов имеют размер 30 нм.

Таким образом, большая доля фосфолипидных наночастиц размером 25 нм свидетельствует о лучшем сохранении размера фосфолипидов при дегидратации препарата после атмосферной сублимационной сушки, чем после вакуумной, что может улучшить лекарственную эффективность препарата.

Выводы

Проведенные исследования доказывают, что процесс атмосферной сублимационной сушки позволяет получать мелкодисперсные порошки сферической формы с относительно развитой внутренней поверхностью. Процесс позволяет работать с термолабильными веществами, для которых тепловая сушка является деструктивной.

Данный процесс позволяет в высокой степени сохранять исходные, а также значительно улучшать отдельные свойства продуктов.

Развитая внутренняя поверхность полученных образцов является одним из факторов их хорошей растворимости, что делает данный метод также перспективным с точки зрения улучшения растворимости труднорастворимых веществ.

Работы проводились при финансовой поддержке министерства образования и науки Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Меньшутина Н.В., Леуенбергер Г., Зеркаев А.И., Корнеева А.Е. Инновационное оборудование для получения тонкодисперсных фармацевтических порошков // Химическая промышленность сегодня. 2007. № 11. С. 33–35.
2. Меньшутина Н.В., Алвес С.В., Зеркаев А.И., Гордиенко М.Г. Способ сушки в псевдооживленном слое: заявка 2008151495 Рос. Федерация. – заявл. 25.12.08; опубл. 27.06.10.
3. Leuenberger H. Spray freeze-drying – the process of choice for low water soluble drugs // J. Nanoparticle Research. 2002. V. 4. P. 111–119.
4. Зеркаев А.И. Разработка и моделирование процесса получения микропорошков путем диспергирования и сушки при отрицательных температурах: дис. ... канд. техн. наук. – М., 2010. 131 с.