

ISSN 2410-6593 (Print)
ISSN 2686-7575 (Online)

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

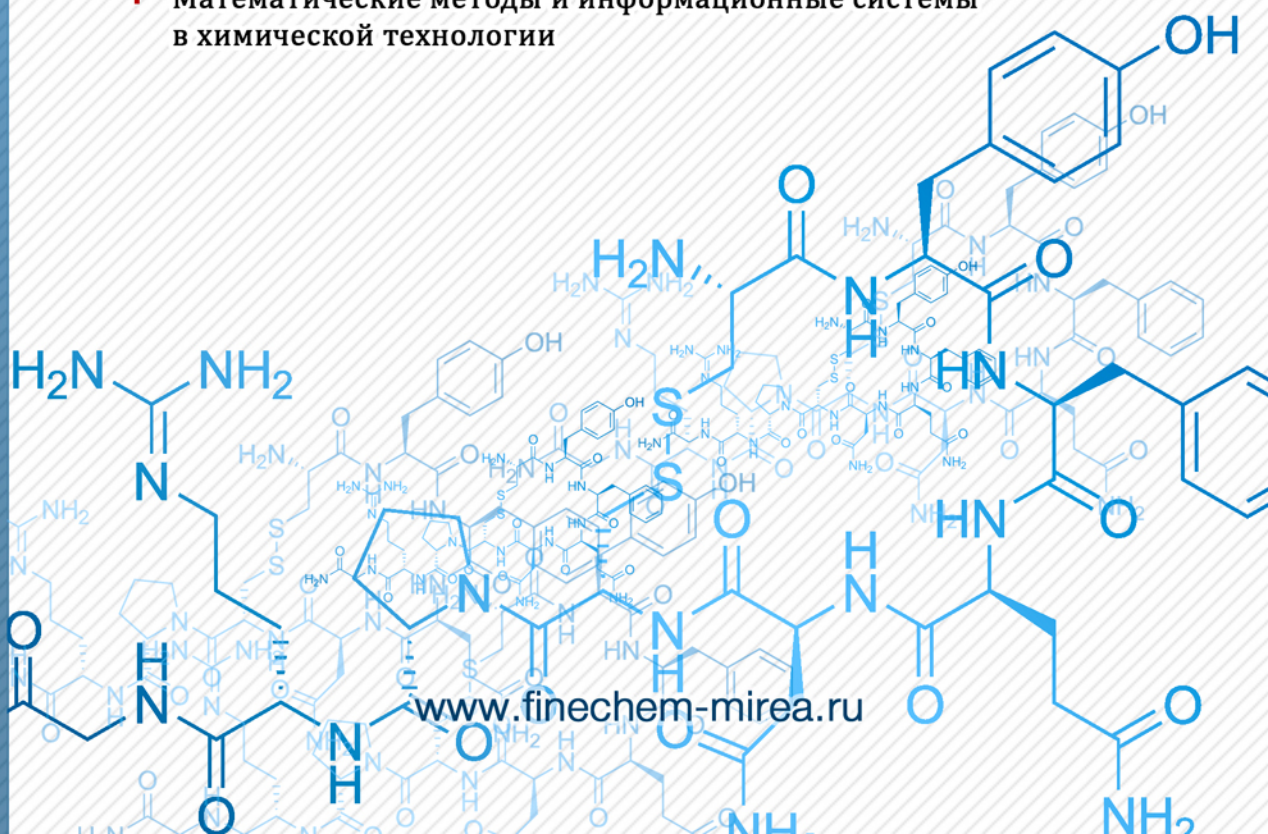
Fine Chemical Technologies

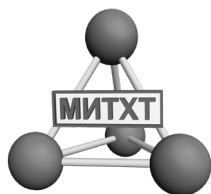
- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии

15(1)

2020

www.finechem-mirea.ru





ISSN 2410-6593 (Print)
ISSN 2686-7575 (Online)

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine
Chemical
Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов
на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы
в химической технологии

Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
Том 15, № 1, 2020

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 15, No. 1, 2020

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1>
www.finechem-mirea.ru

<https://doi.org/10.32362/2410-6593>

**Тонкие химические технологии
= Fine Chemical Technologies
2020, том 15, № 1**

Научно-технический рецензируемый журнал «Тонкие химические технологии» освещает современные достижения фундаментальных и прикладных исследований в области тонких химических технологий, включая теоретические основы химической технологии, химию и технологию лекарственных препаратов и биологически активных соединений, органических веществ и неорганических материалов, синтез и переработку полимеров и композитов на их основе, аналитические и математические методы и информационные системы в химии и химической технологии.

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: 6 раз в год.

Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется:

DOAJ, Chemical Abstracts,
РИНЦ (Science Index), RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Главный редактор:

Фролкова Алла Константиновна – д.т.н., проф.,
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва,
Российская Федерация. Scopus Author ID 35617659200,
ResearcherID G-7001-2018, <http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova@mitht.ru

Заместитель главного редактора:

Фомичёв Валерий Вячеславович – д.х.н., проф.,
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва,
Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
valeryfom@rambler.ru

Редакция:

Зав. редакцией к.т.н. Г.Д. Середина
Научные редакторы проф., д.х.н. Т.М. Буслаева
проф., д.т.н. А.В. Марков
Компьютерная верстка Л.Г. Семерня

119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: vestnik@mitht.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г.
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информаци-
онных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

www.finechem-mirea.ru

**Tonkie Khimicheskie Tekhnologii
= Fine Chemical Technologies
2020, vol. 15, no. 1**

The peer-reviewed scientific and technical journal Fine Chemical Technologies highlights the modern achievements of fundamental and applied research in the field of fine chemical technologies, including theoretical bases of chemical technology, chemistry and technology of medicinal compounds and biologically active substances, organic substances and inorganic materials, synthesis and processing of polymers and polymeric composites, analytical and mathematical methods and information systems in chemistry and chemical technology.

Founder and Publisher

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

“MIREA – Russian Technological University”
78, Vernadskogo pr., Moscow 119454, Russian Federation.

Six issues a year are published.

The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT until 2015 (ISSN 1819-1487).

The journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Russian Federation.

The journal is indexed:

DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Editor-in-Chief:

Alla K. Frolkova – Dr. of Sci. (Engineering), Professor,
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian
Federation. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID
G-7001-2018, <http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova@mitht.ru

Deputy Editor-in-Chief:

Valery V. Fomichev – Dr. of Sci. (Chemistry), Professor,
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian
Federation. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
valeryfom@rambler.ru

Editorial staff:

Managing Editor Cand. Sci (Eng.) Galina D. Seredina
Science editors Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva
Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov
Desktop publishing Larisa G. Semernya

86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russian Federation.
Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: vestnik@mitht.ru

Registration Certificate ПИ № ФС 77-74580, issued on December
14, 2018 by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of *Pressa Rossii*: **36924**

Редакционная коллегия

Абишева Зинеш Садыровна – член-корр. Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Дробот Дмитрий Васильевич – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35580931100, dvdrobot@mail.ru.

Жижин Константин Юрьевич – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Иванов Игорь Владимирович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Ищенко Анатолий Александрович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701507307, aischenko@yasenevo.ru.

Кардона Карлос Ариэль – профессор Национального университета Колумбии, Манисалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Ивановский химико-технологический университет, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Корнюшко Валерий Федорович – д.т.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация, vfk256@mail.ru.

Крутько Эльвира Тихоновна – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Мирошников Анатолий Иванович – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пущинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Мирошников Юрий Петрович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603349573, miroshnikov@mirea.ru.

Editorial Board

Zinesh S. Abisheva – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Dmitry V. Drobot – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35580931100, dvdrobot@mail.ru.

Konstantin Yu. Zhizhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Igor V. Ivanov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Anatolii A. Ischenko – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701507307, aischenko@yasenevo.ru.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Oskar I. Koifman – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Ivanovo University of Chemical Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Valery F. Korniyushko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation, vfk256@mail.ru.

Elvira T. Krut'ko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Anatolii I. Miroshnikov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Yuri P. Miroshnikov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID, 6603349573, miroshnikov@mirea.ru.

Музафаров Азиз Мансурович – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Новаков Иван Александрович – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Озерин Александр Никифорович – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Пакканен Тапани – PhD, профессор, руководитель Департамента химии Университета Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия. Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Помбейро Армандо – академик АН Лиссабона, PhD, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Пышный Дмитрий Владимирович – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Сигов Александр Сергеевич – академик Российской академии наук, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тверской Владимир Аркадьевич – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, tverskoy@mitht.ru.

Тойкка Александр Матвеевич – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Трохимчук Андржей – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша. Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Цивадзе Аслан Юсупович – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

Aziz M. Muzafarov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Ivan A. Novakov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation. Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Alexander N. Ozerin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Tapani A. Pakkanen – PhD, Professor, Head of Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland. Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Armando J.L. Pombeiro – Academician of the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation. Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Alexander S. Sigov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Vladimir A. Tverskoy – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, tverskoy@mitht.ru.

Alexander M. Toikka – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation. Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Andrzej W. Trochimczuk – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland. Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Aslan Yu. Tsivadze – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзорные статьи

*Михеев А.А., Шмендель Е.В.,
Жестовская Е.С., Назаров Г.В., Маслов М.А.*
Катионные липосомы как средства доставки
нуклеиновых кислот

**Теоретические основы
химической технологии**

Блохин А.В., Юркштович Я.Н.
Термодинамические свойства L-ментола
в кристаллическом и газообразном состояниях

*Родин С.С., Зотов Ю.Л., Морошкин В.Ю.,
Федянов Е.А., Шишкин Е.В.*
Совершенствование технологии получения
высоковязких масел с помощью эффективного
перераспределения энергетических ресурсов

Toro L.A.
Drawing PT-phase envelopes and calculating
critical points for multicomponent systems
using flash calculations

**Химия и технология органических
веществ**

*Сулимов А.В., Овчарова А.В., Кравченко Г.М.,
Сулимова Ю.К.*
Изучение закономерностей синтеза
пропиленкарбоната взаимодействием
пропиленгликоля с карбамидом

Review Articles

*Mikheev A.A., Shmendel E.V., Zhestovskaya E.S.,
Nazarov G.V., Maslov M.A.*
7 Cationic liposomes as delivery systems
for nucleic acids

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

Blokhin A.V., Yurkshtovich Y.N.
28 Thermodynamic properties of L-menthol
in crystalline and gaseous states

*Rodin S.S., Zotov Yu.L., Moroshkin V.Yu.,
Fedyanov E.A., Shishkin E.V.*
37 Improvement of high-viscosity oil production
technology via the effective redistribution
of energy resources

Toro L.A.
46 Drawing PT-phase envelopes and calculating
critical points for multicomponent systems
using flash calculations

**Chemistry and Technology
of Organic Substances**

*Sulimov A.V., Ovcharova A.V., Kravchenko G.M.,
Sulimova Yu.K.*
55 Investigation of propylene carbonate synthesis
regularities by the interaction of propylene glycol
with carbamide

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

*Нгуен Ч.Н., Саньярова М.В.,
Симонов-Емельянов И.Д.*

Расчет составов дисперсных наполненных
полимерных композиционных материалов
с разной структурой

Аналитические методы в химии и химической технологии

Карпова А.С.

Создание назального спрея на основе
аминокапроновой кислоты и сополимера
N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина
для профилактики гриппа и ОРВИ

*Костоев Р.К., Точиев Д.С., Нилхо Э.И.,
Султыгова З.Х., Арчакова Р.Д., Темирханов Б.А.,
Ужахова Л.Я.*

Применение метода ртутной порозиметрии
в анализе сорбционных материалов

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

*Nguyen C.N., Sanyarova M.V.,
Simonov-Emel'yanov I.D.*

- 62 Calculating the composition
of dispersion-filled polymer composite materials
of various structures

Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology

Karpova A.S.

- 67 Development of a nasal spray containing aminocaproic
acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone
and 2-methyl-5-vinylpyridine for use in the prevention
of influenza and other viral respiratory infections

*Kostoev R.K., Tochiev D.S., Nilkho E.I., Sultigova
Z.H., Archakova R.D., Temirkhanov B.A.,
Uzhakhova L.Ya.*

- 76 Application of the mercury porosimetry method
in the analysis of sorption materials

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27>

УДК 577.1:577.352.3:547.963.32



Катионные липосомы как средства доставки нуклеиновых кислот

А.А. Михеев¹, Е.В. Шмендель², Е.С. Жестовская¹, Г.В. Назаров¹, М.А. Маслов^{2,@}

¹Научный центр «Сигнал», Москва, 107014 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

@Автор для переписки, e-mail: tamaslov@mail.ru

Цели. Генная терапия основана на введении генетического материала в клетки, ткани или органы с целью лечения наследственных или приобретенных заболеваний. Ключевым фактором успеха генной терапии является развитие систем доставки, способных эффективно переносить генетический материал к месту их терапевтического действия, не вызывая каких-либо связанных с ними побочных эффектов. За последнее десятилетие много усилий было направлено на создание более эффективных и биосовместимых векторов, способных переносить нуклеиновые кислоты в клетки, не вызывая иммунного ответа. Катионные липосомы являются одним из самых универсальных инструментов для доставки нуклеиновых кислот в клетки, однако применение липосом для целей генной терапии ограничено неспецифичностью такой доставки. Это связано с наличием различных биологических барьеров на пути комплекса липосом с нуклеиновыми кислотами; например, с нестабильностью в биологических жидкостях; взаимодействиями с белками сыворотки крови, плазматической и ядерной мембранами; а также с эндосомной деградацией. В этом обзоре обобщены результаты исследований за последние годы по разработкам катионных липосом, эффективных *in vitro* и *in vivo*. Особое внимание уделено отдельным структурным элементам катионных липосом, определяющим эффективность трансфекции и цитотоксичность. Целью данного обзора являлось теоретическое обоснование выбора катионных липосом, наиболее перспективных для доставки нуклеиновых кислот в эукариотические клетки, а также изучение влияния состава катионных липидов на эффективность трансфекции *in vitro*.

Результаты. В результате проведенного анализа литературы можно утверждать, что одними из наиболее перспективных систем доставки нуклеиновых кислот являются катионные липиды на основе холестерина и спермина с добавлением липида-хелпера DOPE. Кроме того, было установлено, что варьирование состава катионных липосом, соотношения катионных липидов и нуклеиновых кислот, а также размера и дзета-потенциала липосом оказывают значительное влияние на эффективность трансфекции.

Выводы. Дальнейшие исследования в данном направлении должны включать в себя оптимизацию условий получения катионных липосом с учетом установленных закономерностей, а также физико-химических свойств. Необходимо исследовать возможности повышения эффективности доставки нуклеиновых кислот путем поиска оптимальных структур катионных липосом, определения соотношения компонентов липоплексов и изучения свойств и эффективности доставки многокомпонентных липосом *in vitro*.

Ключевые слова: липосомы, нуклеиновые кислоты, генная терапия, липиды, доставка.

Для цитирования: Михеев А.А., Шмендель Е.В., Жестовская Е.С., Назаров Г.В., Маслов М.А. Катионные липосомы как средства доставки нуклеиновых кислот. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):7-27. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27>

Cationic liposomes as delivery systems for nucleic acids

Aleksey A. Mikheev¹, Elena V. Shmendel², Elizaveta S. Zhestovskaya¹,
Georgy V. Nazarov¹, Mikhail A. Maslov^{2,@}

¹Scientific Center "Signal," Moscow, 107014 Russia

²MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow 119571, Russia

@Corresponding author, e-mail: mamaslov@mail.ru

Objectives. Gene therapy is based on the introduction of genetic material into cells, tissues, or organs for the treatment of hereditary or acquired diseases. A key factor in the success of gene therapy is the development of delivery systems that can efficiently transfer genetic material to the place of their therapeutic action without causing any associated side effects. Over the past 10 years, significant effort has been directed toward creating more efficient and biocompatible vectors capable of transferring nucleic acids (NAs) into cells without inducing an immune response. Cationic liposomes are among the most versatile tools for delivering NAs into cells; however, the use of liposomes for gene therapy is limited by their low specificity. This is due to the presence of various biological barriers to the complex of liposomes with NA, including instability in biological fluids, interaction with serum proteins, plasma and nuclear membranes, and endosomal degradation. This review summarizes the results of research in recent years on the development of cationic liposomes that are effective *in vitro* and *in vivo*. Particular attention is paid to the individual structural elements of cationic liposomes that determine the transfection efficiency and cytotoxicity. The purpose of this review was to provide a theoretical justification of the most promising choice of cationic liposomes for the delivery of NAs into eukaryotic cells and study the effect of the composition of cationic lipids (CLs) on the transfection efficiency *in vitro*.

Results. As a result of the analysis of the related literature, it can be argued that one of the most promising delivery systems of NAs is CL based on cholesterol and spermine with the addition of a helper lipid DOPE. In addition, it was found that varying the composition of cationic liposomes, the ratio of CL to NA, or the size and zeta potential of liposomes has a significant effect on the transfection efficiency.

Conclusions. Further studies in this direction should include optimization of the conditions for obtaining cationic liposomes, taking into account the physicochemical properties and established laws. It is necessary to identify mechanisms that increase the efficiency of NA delivery *in vitro* by searching for optimal structures of cationic liposomes, determining the ratio of lipoplex components, and studying the delivery efficiency and properties of multicomponent liposomes.

Keywords: liposomes, nucleic acids, gene therapy, lipids, delivery.

For citation: Mikheev A.A., Shmendel E.V., Zhestovskaya E.S., Nazarov G.V., Maslov M.A. Cationic liposomes as delivery systems for nucleic acids. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):7-27 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27>

ВВЕДЕНИЕ

Генная терапия – один из перспективных методов лечения широкого спектра заболеваний, основанный на введении терапевтических нуклеиновых кислот (НК) в организм и приводящий либо к экспрессии генетической конструкции, либо к частичному или полному подавлению функции поврежденного гена [1]. В отличие от низкомолекулярных лекарственных соединений, терапевтическое действие которых основано на связывании с белками-мишенями, НК могут регулировать клеточную экспрессию специ-

фических генов, контролируя уровень экспрессии функциональных белков.

К терапевтическим НК относятся малые интерферирующие РНК (small interfering RNA, siRNA), антисмысловые, антигенные и иммуностимулирующие олигонуклеотиды (ОДН), плазмидные ДНК (пДНК), а также рибозимы. Одним из первых типов НК, рассматриваемых в качестве объекта генной терапии, были пДНК [2].

Низкая эффективность доставки НК в клетки-мишени и создание условий для их длительного функционирования являются основными проблема-

ми генной терапии [1–3]. Терапевтический эффект молекул НК в гораздо большей степени, нежели низкомолекулярных соединений, определяется их физико-химическими свойствами. Так, например, НК отрицательно заряжены, разрушаются под действием сывороточных нуклеаз, а также быстро выводятся из организма через почки [4–6]. Эукариотические клетки не имеют возможности прямого захвата НК; в связи с этим возникает множество ограничений по использованию НК в качестве лекарственных средств, а именно низкая стабильность, короткий период полувыведения из организма и низкая эффективность доставки. Учитывая эти факторы, следует уделить особое внимание разработке эффективных систем доставки НК в эукариотические клетки, позволяющих решить перечисленные проблемы.

В подавляющем большинстве исследований для системной доставки НК в клетки используются вирусные векторы (ретровирусы, лентивирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые характеризуются высокой эффективностью трансфекции (ЭТ) клеток и обеспечивают высокий уровень экспрессии генов [7–9]. Однако эти векторы имеют ряд недостатков: канцерогенность [10], иммуногенность [11], тропизм к широкому спектру клеток [12], а также трудозатратное получение [13]. Кроме того, некоторые вирусные системы быстро выводятся из организма [14].

Использование для доставки НК невирусных векторов, таких как липосомы, полимеры, дендримеры, позволяет решать некоторые из перечисленных проблем. Так, они обладают низкой иммуногенностью и, как правило, не вызывают иммунного ответа [15]. Отсутствие ограничений в размере переносимых терапевтических НК, простота синтеза и возможность модификации структуры делают невирусные векторы перспективными системами доставки НК [16, 17]. Самый большой недостаток невирусных векторов – низкая ЭТ. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы является использование в качестве невирусных векторов липосом с их разнообразной морфологией, составом, способностью включать в себя многие терапевтические биомолекулы.

Особое внимание в качестве невирусных систем доставки привлекают липосомы на основе катионных липидов (КЛ). Регулируя величину поверхностного заряда липосом путем изменения липидного состава, можно контролировать степень взаимодействия липосом с отрицательно заряженными НК. Липосомы, состоящие из КЛ, являются биodeградируемыми благодаря эндогенным ферментам, способным разрушать липидные компоненты липосом после введения в организм. Кроме того, поверхность катионных липосом можно модифицировать введением полиэтиленгликольных остатков или адресных

лигандов [18, 19], а включение в липидный бислой липофильных химиотерапевтических препаратов может обеспечить совместную доставку лекарственного средства и терапевтических НК [20, 21].

Образование липоплексов (комплексов отрицательно заряженных НК и положительно заряженных липидов/липосом) происходит в результате электростатических взаимодействий. Размер образующихся липоплексов в основном зависит от типа используемых КЛ и количественного соотношения положительно заряженных атомов азота КЛ и отрицательно заряженных фосфатных групп НК (соотношение N/P). Условия получения липоплексов (концентрация НК, pH и состав буферного раствора) также позволяют регулировать их размер. Как правило, липоплексы формируются с небольшим избытком положительного заряда, чтобы в дальнейшем они смогли вступить во взаимодействие с отрицательно заряженными компонентами мембраны клетки.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БАРЬЕРЫ

Большинство липоплексов в условиях *in vivo* подвергаются структурным изменениям и могут разрушаться под действием эндогенных факторов, которые обусловлены наличием ряда внеклеточных (взаимодействие с компонентами крови, эндотелиальные барьеры, клеточная мембрана) и внутриклеточных (клеточный захват, высвобождение из эндосом, внутриклеточный перенос, доставка в ядро) барьеров [22, 23].

Взаимодействие липоплексов с компонентами крови играет существенную роль в их биологическом распределении [24–26] и может спровоцировать быстрое выведение липоплексов из кровотока за счет захвата тканевыми макрофагами ретикулоэндотелиальной системы организма [27]. Известно, что с поверхностью липоплексов связываются белки сыворотки крови, такие как альбумины, липопротеины высокой и низкой плотности и т.п. Кроме того, на скорость клиренса липоплексов влияет баланс адсорбированных опсоинов, которые по-разному распознаются рецепторами на поверхности макрофагов [28–30]. Положительный заряд липоплексов активирует систему комплемента и тем самым ускоряет процесс их выведения [31]. В целом, более крупные липоплексы быстрее выводятся из организма, чем частицы меньшего размера [32].

Было показано, что поглощение комплексов катионных липосом с siRNA может привести к активации врожденного иммунитета [33–35] путем воздействия на РНК-чувствительные Toll-подобные рецепторы, индуцируя воспалительные цитокины; при этом возникает ответная реакция в виде продукции интерферона [35]. Иммунный ответ также может быть вызван самими катионными липосомами даже без присутствия siRNA [36].

Липоплексы, которым удалось избежать клиренса, достигают ткани-мишени, но на их пути возникает эндотелиальный барьер – плотная сеть внутриклеточного матрикса, затрудняющая диффузию комплексов липосом с НК к клеткам-мишеням [37].

Общепризнано, что проникновение липоплексов через клеточную мембрану обусловлено электростатическим взаимодействием между КЛ липоплексов и отрицательно заряженной поверхностью клетки [38]. Эндоцитоз является наиболее распространенным путем проникновения липоплексов и включает в себя множество механизмов поглощения, таких как клатрин- и кавеоллин-опосредованный эндоцитоз; макропиноцитоз; а также пути, которые являются как клатрин-, так и кавеоллин-независимыми. Дополнительный механизм поглощения – фагоцитоз – доступен лишь специальным клеткам, таким как макрофаги и дендритные клетки [38]. «Выбор» механизма поглощения обусловлен размером поглощаемых липоплексов, типом трансфицируемых клеток и составом катионных липосом.

После проникновения внутрь клетки важным этапом транспортного пути липоплексов является их выход из эндосом. Существует несколько механизмов высвобождения НК. Липосомы на основе монокатионных липидов преимущественно высвобождают свое содержимое в цитозоль с помощью механизма липидного смешивания. Сущность данного механизма заключается в слиянии мембран липоплекса и эндосом; при этом КЛ стимулируют перемещение отрицательно заряженных фосфолипидов мембраны к внутренней поверхности эндосом. В результате происходит дестабилизация эндосомальной мембраны и высвобождение НК в цитоплазму [39]. Следует отметить, что наличие в составе липосом специальных липидов-хелперов (см. раздел «Липиды-хелперы») способствует слиянию липоплексов с эндосомальной мембраной и ее дестабилизации.

Второй механизм высвобождения НК из липоплексов называется «эффектом протонной губки». Он характерен для КЛ, содержащих большое количество вторичных или третичных аминогрупп, которые имеют значения pK_a между физиологическим и лизосомальным pH (обычно 5.5–6.0). При закислении среды внутри эндосом аминогруппы КЛ протонируются, что способствует дополнительному притоку несвязанных хлорид-анионов. Чтобы компенсировать увеличенное поглощение ионов, в эндосомы поступают дополнительные молекулы воды, вызывая ее осмотическое набухание и разрыв [39].

После высвобождения из эндосом и попадания в цитоплазму НК должна быть доставлена в целевой компартмент клетки для достижения желаемого биологического действия. Для НК, активность которых проявляется в цитоплазме, таких как олигодезоксирибонуклеотиды и siRNA, этот барьер неактуален,

а для пДНК целевым компартментом является ядро. Подвижность больших молекул, таких как пДНК, в цитоплазме чрезвычайно низка, что делает их восприимчивыми к деградации под действием цитоплазматических нуклеаз [40].

Определяющим фактором для скорости передвижения пДНК через цитоплазму является размер и структура молекулы пДНК; кольцевая пДНК движется быстрее, чем линейная [41]. Влияние плотности упаковки пДНК на эффективность доставки изучено недостаточно, однако уплотнение структуры может приводить к повышению подвижности и устойчивости пДНК к цитоплазматическим нуклеазам.

Наконец, для экспрессии пДНК требуется преодоление последнего внутриклеточного барьера – ядерной мембраны. При делении клеток пДНК могут проникать в ядро во время нарушения целостности ядерной мембраны; однако в неделящихся клетках пДНК проходят сквозь мембрану через комплекс ядерных пор, который способен переносить молекулы размером до 9 нм и массой менее 40 кДа путем свободной диффузии [42]. Введение в состав липоплексов пептидной последовательности «сигнала ядерной локализации» способствует более эффективному переносу пДНК через ядерную мембрану [39].

Таким образом, при проведении трансфекции клеток липоплексами необходимо учитывать не только их характеристики, но и существование внеклеточных и внутриклеточных барьеров.

КАТИОННЫЕ ЛИПИДЫ

Среди невирусных векторов использование катионных липосом в качестве системы доставки НК привлекло большое внимание разработчиков новых лекарственных препаратов из-за их явных преимуществ, таких как простота приготовления, воспроизводимость и биоразлагаемость, а также коммерческая доступность [43]. Основные структурные компоненты липосом – КЛ – представляют собой амфифильные молекулы, которые могут быть легко получены в ходе химического синтеза и использованы для изучения взаимосвязи структура–трансфицирующая активность.

Среди КЛ для конструирования катионных липосом наиболее широко применяются:

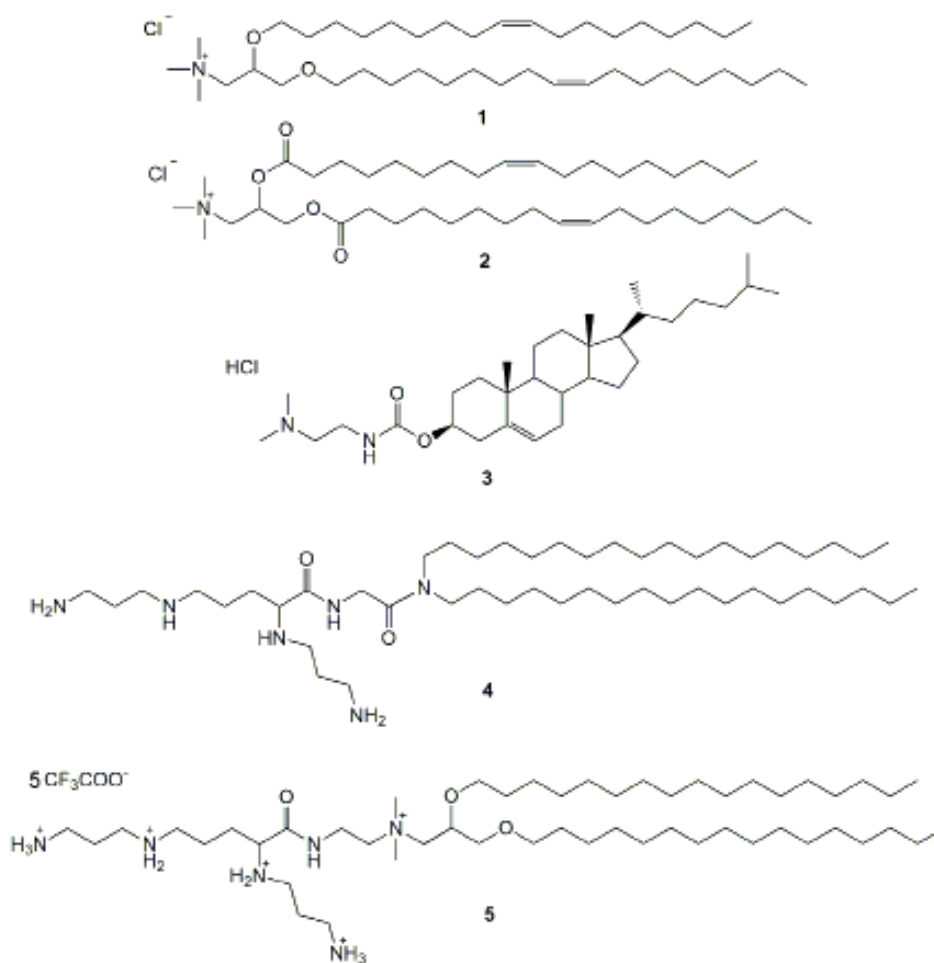
N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-*N,N,N*-триметиламмоний хлорид (**1**, DOTMA) [17];

N-(1-(2,3-диолеилокси)пропил)-*N,N,N*-триметиламмоний хлорид (**2**, DOTAP) [17];

3β-[*N*-(*N'*,*N'*-диметиламиноэтан)-карбамоил]холестерин гидрохлорид (**3**, DC-Chol) [8];

диокадециламидоглицилспермин (**4**, DOGS) [3];

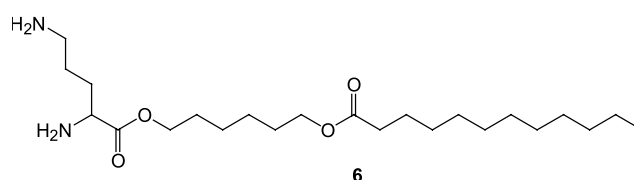
2,3-диолеилокси-*N*-[2-(сперминкарбоксамидо)-этил]-*N,N*-диметил-1-пропиламмоний пентафтор-ацетат (**5**, DOSPA) [3].



Катионные липиды состоят из четырех основных структурных единиц: гидрофильная катионная группа (ГКГ); спейсерная группа (СГ); линкерная группа (ЛГ); гидрофобный домен (ГД). Катионная природа липида определяется структурой его гидрофильной группы, которую формируют первичные, вторичные, третичные амины, четвертичные аммонийные группы, аминокислоты или короткие пептиды, а также гетероциклические основания [43]. Экспериментально доказано, что КЛ на основе четвертичных аммониевых солей более токсичны по сравнению с аналогами, содержащими третичные аминогруппы [44]. Для связывания и доставки НК возможно использование КЛ, содержащих заряженные атомы фосфора или мышьяка, что приводит к увеличению ЭТ и снижению токсичности [45].

Гидрофобный домен КЛ чаще всего формируется длинноцепочечными углеводородными заместителями (от 12 до 20 атомов углерода) или холестерином. Было установлено, что КЛ с одной углеводородной цепью проявляют большую токсичность и обладают более низкой ЭТ по сравнению с КЛ с двумя цепями [46]. Однако было показано, что соединение **6**, содержащее один остаток додекановой кислоты в качестве ГД, оказалось не только более эффективным, но и менее токсичным, чем DOTAP (**2**) [47]. Учитывая

различную зависимость ЭТ от токсичности КЛ, а также строения их гидрофобного домена, последний должен подбираться отдельно.



Линкерная группа (сложноэфирная, эфирная, карбамоильная, дисульфидная) соединяет ГД и ГКГ, определяет стабильность и способность КЛ к биodeградации, что также влияет на ЭТ. DOTMA (**1**) с простой эфирной связью проявляет высокую ЭТ, но при этом слишком стабилен, чтобы подвергаться биodeградации в организме, что объясняет его высокую токсичность. Липиды со сложноэфирными линкерами, например, соединение **2**, легче подвергаются биodeградации при попадании в системный кровоток [48]. При использовании карбамоильной связи в качестве ЛГ (липид **3**) снижение значения pH будет действовать как «спусковой крючок» для разделения гидрофобной и гидрофильной частей КЛ и, таким образом, способствовать высвобождению НК после проникновения в клетку и попадания в эндосому [49, 50]. Соединения, содержащие в качестве

линкерной группы чувствительные к действию восстановителей дисульфидные связи, стабильны в кровотоке, но разрушаются после проникновения в цитозоль под действием глутатиона и/или редуктаз, что может быть использовано для улучшения ЭТ [51]. Однако наличие дисульфидной связи в качестве ЛГ в соединении **7** приводило к полной потере экспрессии гена люциферазы в клетках HepG2 и HeLa [52].

Спейсерная группа (глицерин, аминокислоты, олигометиленовые группы, полиэтиленгликоли и т.д.) служит для разнесения в пространстве ГД и ГКГ. Длина СГ оказывает влияние на токсичность и ЭТ. Так, для КЛ **8** на основе холестерина увеличение длины СГ до 3 атомов в углеродной цепи приводит к снижению цитотоксичности КЛ *in vitro* и *in vivo* [53].

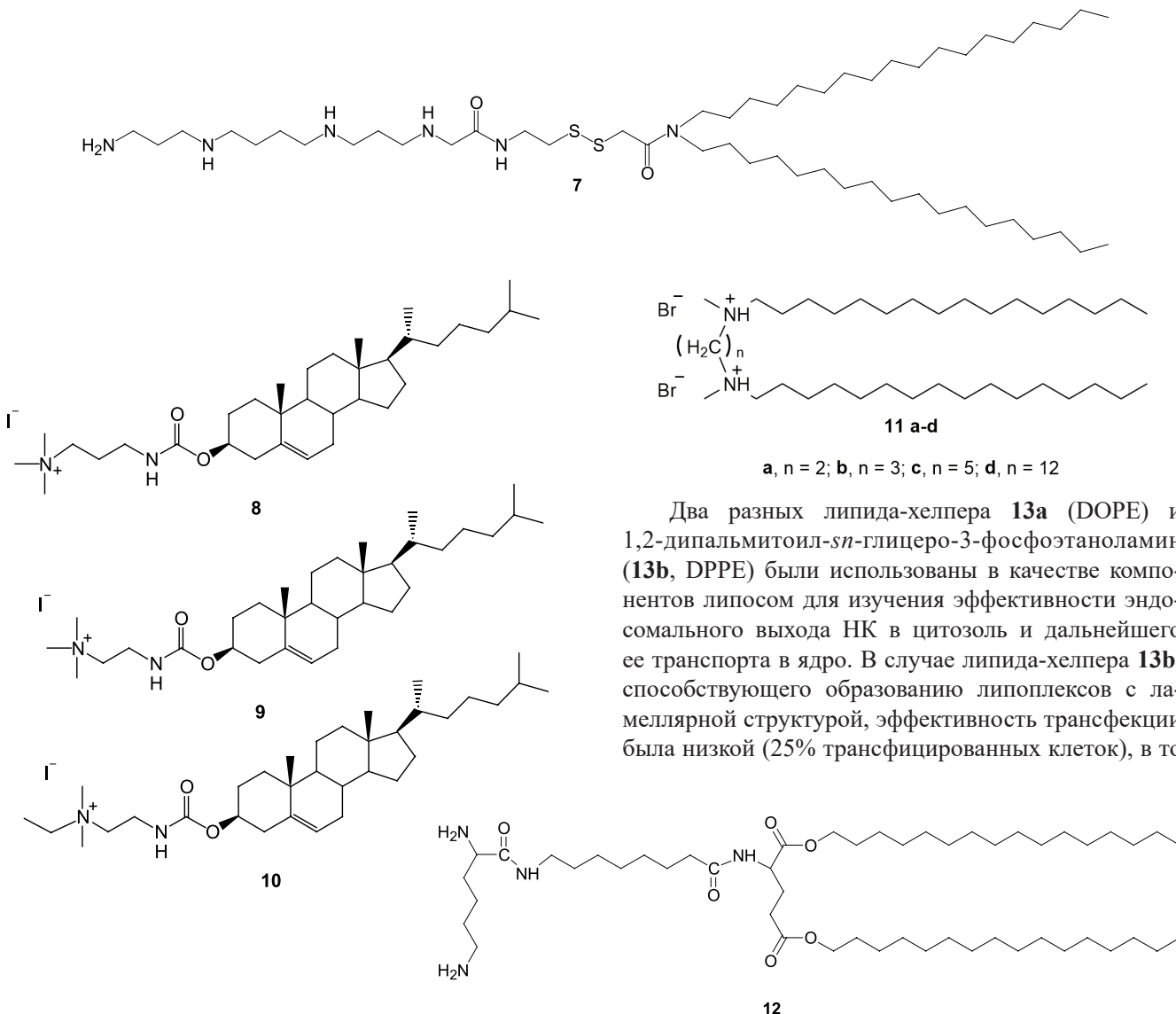
При использовании спейсеров одной длины, но ГКГ с различной структурой, было показано, что замена метильной группы в соединении **9** на этильную в соединении **10** приводит к увеличению как токсичности, так и ЭТ *in vitro* [53].

Катионные гемини-амфифилы **11a** и **11b** с короткими СГ способствовали более высокой ЭТ, чем их аналоги **11c** и **11d** с длинными спейсерами [54].

Кроме длины, важную роль в доставке НК играет гидрофобность СГ. При сравнении ЭТ липосом на основе КЛ с гидрофобными олигометиленовыми спейсерами ($n = 3, 5, 7, 11$) и гидрофильным заместителем на основе короткого триоксипропиленового фрагмента максимальный уровень экспрессии был достигнут при использовании липида **12** с гептаметиленовым спейсером [55].

ЛИПИДЫ-ХЕЛПЕРЫ

Катионные липосомы могут формироваться только из одного КЛ, однако добавление в их состав дополнительного нейтрального липида-хелпера может увеличить ЭТ [56]. Среди липидов-хелперов наиболее часто используются 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламин (**13a**, DOPE) [19] и фосфатидилхолин (**14**, PC) [57].



Два разных липида-хелпера **13a** (DOPE) и 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламин (**13b**, DPPE) были использованы в качестве компонентов липосом для изучения эффективности эндосомального выхода НК в цитозоль и дальнейшего ее транспорта в ядро. В случае липида-хелпера **13b**, способствующего образованию липоплексов с ламеллярной структурой, эффективность трансфекции была низкой (25% трансфицированных клеток), в то

время как при использовании липида **13a**, формирующего инвертированную гексагональную фазу, количество трансфицированных клеток увеличивалось до 75% [58]. В отличие от ламеллярной структуры, представляющей собой повторяющиеся слои пДНК и КЛ, инвертированная гексагональная структура способствует конденсации пДНК внутри цилиндров [19], которые собираются за счет Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий между липидными «хвостами».

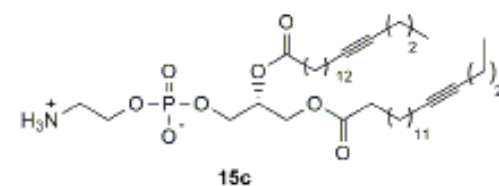
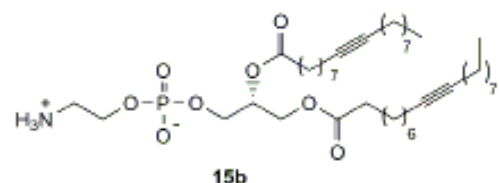
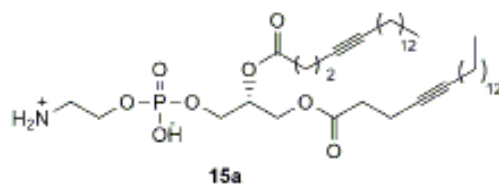
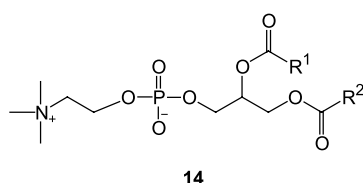
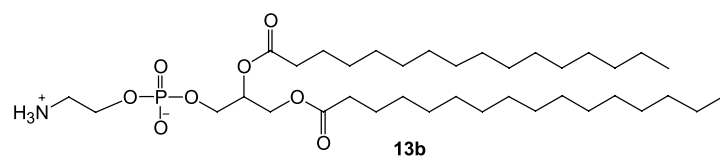
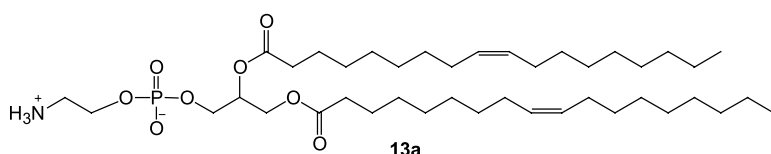
Использование DOPE в качестве липида-хелпера в составе различных катионных липосом приводит к повышению ЭТ многих клеточных линий [19, 56, 59], поскольку в условиях эндосомального закисления при понижении значения pH он способен формировать инвертированную гексагональную фазу и тем самым дестабилизировать мембрану эндосом. Так, исследование мицелл, сформированных DOPE, показало, что при снижении pH от 10.8 до 7 происходит переход сферических мицелл к гексагонально упакованным цилиндрам [60]. Оптимальным диапазоном для такого перехода является значение pH от 9 до 7. Этот переход связан с цвиттер-ионной природой полярной головки группы DOPE. При высоких значениях pH фосфатная группа заряжена отрицательно, что обуславливает отталкивание гидрофильных групп соседних молекул. При снижении значений pH происходит формирование водородных связей, которые вместе с электростатическим взаимодействием являются причиной формирования гексагонально упакованных структур.

Липоплексы, сформированные пДНК и липосомами на основе КЛ **2**, эффективно образовывались начиная с соотношения N/P = 2:1 и выше [59]. Введение DOPE в состав липосом и дальнейшая инкубация с ДНК приводит к образованию отрицательно заряженного липоплекса. Формирование солевых мостиков между положительно заряженной гидрофильной группой КЛ **2** и остатком фосфорной кислоты липи-

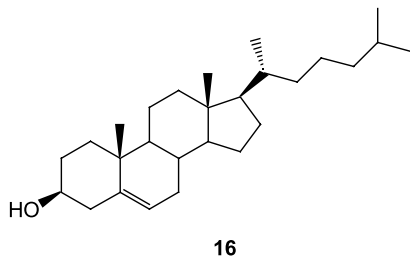
да DOPE позволяет первичной аминогруппе DOPE стабилизироваться на поверхности липосом и более тесно взаимодействовать с отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК. Следует отметить, что при высоких соотношениях N/P = 6:1 и выше происходило образование компактных и однородных липоплексов с высоким положительным зарядом. Также липид DOPE может обеспечить доступность гидрофильных катионных групп КЛ для связывания с ДНК, тем самым снижая энергию взаимодействия [59]. Таким образом, использование DOPE обеспечивает эффективный выход из эндосом компактизированной НК посредством дестабилизации эндосомальной мембраны [58, 61], а также способствует более компактной упаковке спиралей ДНК [62, 63].

Фосфатидилхолин (**14**, PC) представляет собой группу фосфолипидов, содержащих остаток холина в качестве гидрофильной группы и фосфатидную кислоту с различными ацильными остатками в качестве гидрофобного домена [57]. Однако использование PC в качестве липида-хелпера, формирующего ламеллярную структуру в составе катионных липосом, приводило к понижению ЭТ, в отличие от DOPE [56].

Низкая температура фазового перехода DOPE (10 °C) обуславливает низкую стабильность катионных липосом и липоплексов в экспериментах *in vivo*. Одним из подходов к решению данной проблемы является синтез аналогов DOPE, фазовый переход которых находится вблизи температуры организма человека (~37 °C). Были синтезированы аналоги DOPE **15a–c**, в которых *цис*-двойная связь в двух ацильных остатках заменена тройной связью, расположенной в разных положениях углеводородных заместителей [64]. Такая химическая модификация позволила сформировать новую межмолекулярную упаковку, способствующую увеличению температуры фазового перехода в физиологических условиях.

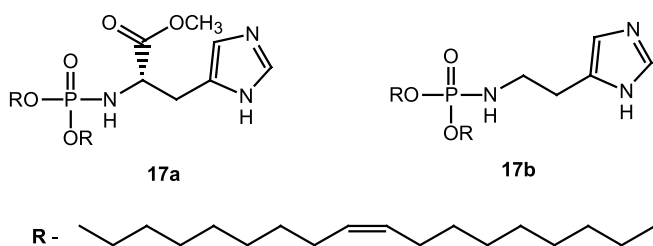


Холестерин (**16**, Chol) является еще одним популярным липидом-хелпером [65–72]. Увеличение количества холестерина до 66.7% в составе липосом с КЛ **3** привело к образованию стабильных частиц, обеспечивающих высокую ЭТ клеток в присутствии сыворотки крови. Дальнейший рост количества холестерина до 80% не изменял ЭТ [66].



Было обнаружено, что некоторые КЛ имеют высокое сродство к липиду-хелперу и проявляют активность только с холестерином или только с DOPE. Часто липосомы, содержащие в качестве липида-хелпера холестерин, более эффективны при трансфекции клеток, чем липосомы с фосфолипидами, что, возможно, связано с эндогенной природой холестерина [73].

Другой подход к поиску более эффективных липидов-хелперов был реализован путем синтеза совершенно новых липидов **17a** и **17b** с имидазольной полярной группой, которые не заряжены при физиологическом pH, а их протонирование в эндосомах индуцирует слияние липоплексов с эндосомальной мембраной и способствует высвобождению НК в цитозоль. Стоит отметить, что новые липиды-хелперы **17a** и **17b** в составе катионных липосом могут улучшить трансфекцию в 100 раз по сравнению с DOPE [74].



Таким образом, эффективность доставки НК может быть оптимизирована путем добавления липидов-хелперов в состав катионных липосом.

КОММЕРЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ЛИПИДОВ

На сегодняшний день существует ряд коммерческих препаратов на основе КЛ: липофектамыны (Lipofectamine 2000, Lipofectamine 3000, Lipofectamine RNAiMAX, Lipofectamine MessengerMAX, Lipofectamine CRISPRMAX, Lipofectamine LTX,

Lipofectamine Stem), липофектин (Lipofectin), липофектейс (LipofectACE), трансфектейс (TransfectACE), трансфектам (Transfectam), селлфектин (Cellfectin и Cellfectin II) и др. [75–79].

С момента запуска в масштабное производство в 1993 году липофектамин и его аналоги наиболее часто используются для трансфекции клеток [80]. Обладая высокой ЭТ широкого диапазона клеточных линий и способностью переносить различные типы НК, липофектамыны считаются «золотым стандартом» среди трансфицирующих реагентов и наиболее часто используются для сравнительной оценки эффективности при разработке как новых КЛ, так и альтернативных методов трансфекции.

Lipofectamine 2000 (Lf 2000) представляет собой смесь поликатионного липида **5** и нейтрального липида DOPE в мольном соотношении 3:1 [78]. При выборе подходящего трансфицирующего агента необходимо учитывать тип доставляемой НК. Существуют универсальные реагенты Lf 2000 и Lf 3000, которые используются для доставки ДНК и РНК. Lipofectamine RNAiMAX [81, 82] и Lipofectamine MessengerMAX были разработаны специально для трансфекции клеток siRNA и микроРНК, соответственно.

Lf 2000 успешно трансфицирует клетки почек новорожденных хомяков (ВНК-21), эмбриональные фибробласты мыши (NIH 3T3), клетки африканской зеленой мартышки (COS-1), клетки эпителия толстого кишечника человека (HT-29), диплоидные клетки человека (MRC-5) и клетки рака молочной железы (SK-BR3). Lf 3000 является усовершенствованной версией реагента Lf 2000 и успешно трансфицирует самые разнообразные биологически релевантные типы клеток [78, 83–85]. Его отличительной чертой является высокая ЭТ в присутствии сыворотки крови, в связи с чем отпадает необходимость смены культуральной среды после трансфекции, а также наличия второго компонента, который используется только для доставки пДНК.

Lipofectamine LTX – эффективный трансфицирующий реагент для работы с трудно трансфицируемыми, чувствительными клетками и первичными клеточными культурами. В свою очередь, Lipofectamine Stem был разработан специально для трансфекции стволовых клеток. Invivolectamine 3.0 подходит для доставки НК *in vivo* [86–88], в частности siRNA и микроРНК-дуплексов в клетки печени мыши путем инъекции липоплексов в хвостовую вену.

Трансфицирующий агент Lipofectin представляет собой смесь липидов **1** и DOPE, взятых в мольном соотношении 1:1, и применяется для трансфекции широкого спектра клеток [89, 90]. Считается, что ДНК самопроизвольно взаимодействует с липидом **1** по тому же принципу, как и с липидом **5**; при этом 100% ДНК находится в составе липоплексов.

На основе липополиамина **4** создан коммерческий препарат Transfectam, который эффективно доставляет НК в клетки кортикотропной опухоли (AtT20) и NIH 3T3 [91, 92].

Изучение возможности использования самых простых поверхностно-активных веществ для трансфекции эукариотических клеток показало, что липосомы на основе диметилдидециламмоний бромида (**18**, DDAB) и DOPE оказались более эффективными, чем Lipofectin [93, 94], в связи с чем был запатентован препарат TransfectACE (или LipofectACE), содержащий соединение **18** и DOPE в мольном соотношении 1:2.5.

Трансфицирующие агенты Cellfectin и Cellfectin II представляют собой смесь *N,N,N,N*-тетраметил-*N,N,N,N*-тетра(гексадецил)спермина (**19**, TM-TPS) и DOPE в мольном соотношении 1:1.5. Эти реагенты подходят для трансфекции как клеток млекопитающих, так и клеток насекомых (Sf9, Sf21 и S2) [78, 79, 94].

Трансфицирующий агент DMRIE-C, состоящий из 1,2-ди(тетрадецилокси)пропил-3-*N*-2-гидроксиэтил-*N,N*-диметиламмоний бромида **20** и холестерина в мольном соотношении 1:1, подходит для трансфекции эукариотических клеток и особенно эффективен для трансфекции суспензионных культур (например, клеток Т-лимфобластной лейкемии человека, Jurkat), а также других клеточных линий, полученных из лимфоидных клеток [95, 96].

Oligofectamine представляет собой запатентованную композицию для доставки ОДН и siRNA в эукариотические клетки. За счет образования стабильных комплексов с ОДН он эффективно трансфицирует эукариотические клетки, включая клетки яичников китайских хомячков (CHO), клетки эмбриона почки человека (HEK 293), NIH 3T3 и клетки рака шейки матки человека (HeLa) [97].

Несмотря на большое разнообразие существующих трансфицирующих агентов, разработка систем доставки, способных переносить различные типы НК *in vitro* и *in vivo* с высокой эффективностью и не оказывать токсического воздействия на жизнедеятельность клеток, приводит к появлению все новых и новых липосом.

ЛИПОСОМЫ НА ОСНОВЕ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИОННЫХ ЛИПИДОВ

За последние два десятилетия было опубликовано большое количество работ, в которых катионные липосомы используются в качестве носителей для доставки НК *in vitro* и *in vivo*. Формирование комплексов липосом с НК и их способность трансфицировать эукариотические клетки зависят как от состава липосом, так и от особенностей строения КЛ. Кроме того, соотношение компонент комплексов (определяется соотношением N/P) и их физико-химические характеристики (размер и дзета-потенциал) также определяют эффективность трансфекции клеток.

Относительно недавно было высказано предположение, что проникновение липоплексов в клетку происходит при участии специальных переносчиков холестерина. Присутствующий в клеточных мембранах холестерин нарушает плотную упаковку фосфолипидов и уменьшает их текучесть мембран, а также их проницаемость для малых водорастворимых молекул. Поскольку энергетический барьер для «флип-флоп»-перехода молекул холестерина оказывается низким, его перераспределение между слоями осуществляется быстро, что влияет на клеточное поглощение комплексов, образование и деградацию эндосом [98].

Использование холестеринсодержащих КЛ или холестерина в качестве липида-хелпера приводит к повышению ЭТ [66]. Это может быть обусловлено образованием в структуре липоплексов холестеринных нанодоменов, которые опосредуют эндоцитоз и/или внутриклеточный транспорт комплексов. Кроме того, холестерин в составе КЛ защищает НК от деградации нуклеазами в организме, снижает связывание липоплексов с белками сыворотки крови, тем самым улучшая доставку НК. Таким образом, использование КЛ на основе холестерина может привести к значительному увеличению эффективности доставки НК и ее экспрессии [59, 66, 67, 99–105].

Один из самых широко используемых КЛ на основе холестерина DC-Chol (**3**) эффективно доставлял НК в различные эукариотические клетки, как самостоятельно, так и в сочетании с другими липидами [59, 66, 68, 99, 100]. Помимо него, были синтезированы и другие КЛ (**21–26**) на основе холестерина (табл. 1) для доставки различных типов НК.

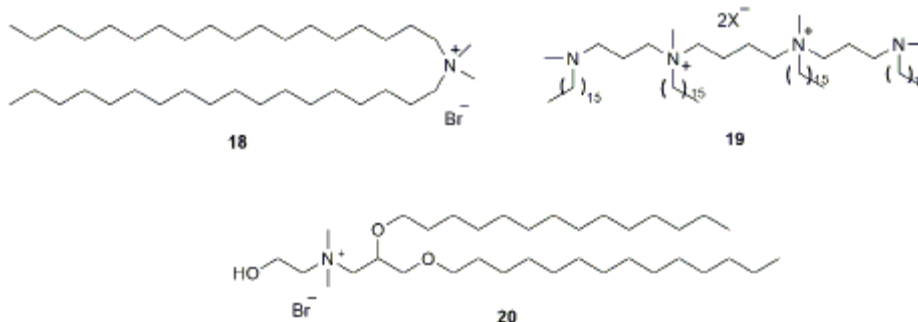


Таблица 1. КЛ на основе холестерина
Table 1. CL based on cholesterol

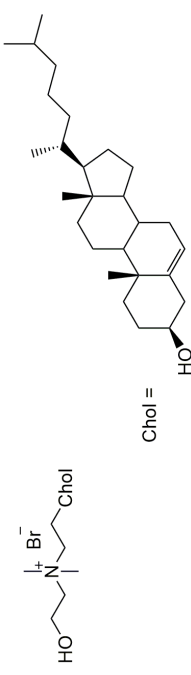
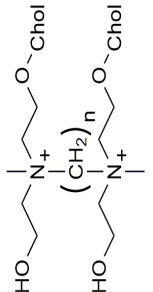
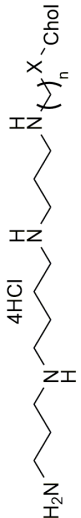
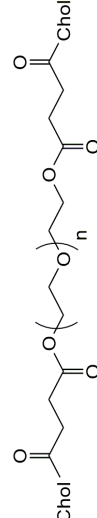
	Структура КЛ CL structure	КЛ:липид- хелпер, мольное соотн. CL:helper lipid, molar ratio	Доставляемая НК Transferred NA	Тип клеток Cell type	IC ₅₀ ¹ , μM IC ₃₀ ¹ , μM	TK ² , % TC ² , %	СИФ ³ , отн. ед. MFP ³ , rel. unit	Источник Source
					FBS (-) / FBS (+) ⁴			
21		21-DOPE, 1:1	pEGFP-C3 ⁵	HeLa ⁶	>80 / >80	70 / 20	20 / 20	[101]
22a		22a-DOPE, 1:1				60 / 40	20 / 30	
22b		22b-DOPE, 1:1				70 / 70	25 / 30	
22c		22c-DOPE, 1:2				70 / 50	75 / 60	
22d		22d-DOPE, 1:2				55 / 45	55 / 55	
22e		22e-DOPE, 1:2				45 / 40	30 / 55	
23a		23a-DOPE, 1:1	pEGFP-C2	HEK 293 ⁷	36.0 / 35.0	55 / 29.6	30 / 21.4	[59]
23b		23b-DOPE, 1:1			37.2 / 37.3	68 / 44.2	55 / 42.1	
23c		23c-DOPE, 1:1			38.8 / 35.5	45 / 18.9	18 / 9.1	
24a		24a-DOPE, 1:1	pEGFP-C2	HEK 293	>80	35 / 21.5	12 / 5.9	[59]
24b		24b-DOPE, 1:1			>80 / 71.9	35 / 21.8	10 / 3.3	
24c		24c-DOPE, 1:1			40.5 / 37.1	70 / 75.7	29 / 42	
25a		2-16-25a	pEGFP	SKOV-3 ⁸	100 / n.d. ¹⁰	20 / n.d.	n.d.	[102]
25b		2-16-25b		A549 ⁹	n.d.	17 / n.d.		
				SKOV-3	143 / n.d.	7 / n.d.		
25c	2-16-25c	n = 2000	A549	n.d.	15 / n.d.	9 / n.d.	12 / n.d.	
			SKOV-3	302 / n.d.	9 / n.d.			

Таблица 1. Окончание
Table 1. Continued

	Структура КЛ CL structure	К.Л:липид- хелпер, мольное соотн. CL:helper lipid, molar ratio	Доставляемая НК Transferred NA	Тип клеток Cell type	IC ₅₀ ¹ , мкМ IC ₅₀ ¹ , μM	TK ² , % TC ² , %	СИФ ³ , отн. ед. MFI ³ , rel. unit	Источник Source
					FBS (-) / FBS (+) ⁴			
26a		26a-DOPE, 2:1	pEGFP-N1	293T ¹¹	100 / n.d.	43 / 41	300 / 290	[103]
				HeLa		15 / 16	20 / 23	
26b		26b-DOPE, 2:1		293T	50 / n.d.	22 / 25	150 / 155	
26c		26c-DOPE, 2:1		293T	30 / n.d.	3 / 5	40 / 50	
26d		26d-DOPE, 1:0.5		293T	50 / n.d.	23 / 25	150 / 153	
26e		26e-DOPE, 1:0.5		293T	30 / n.d.	5 / 4	3 / 2	
26f		26f-DOPE, 1:0.5			293T	100 / n.d.	37 / 53	
			HeLa	80 / 77	110 / 100			
¹ IC ₅₀ – концентрация липосом, при которой происходит ингибирование роста 50% клеток / ¹ IC ₅₀ – liposome concentration at which cell growth is inhibited by 50%. ² TK – трансфицируемые клетки / ² TC – transfected cells. ³ СИФ – средняя интенсивность флуоресценции / ³ MFI – mean fluorescence intensity. ⁴ FBS (-) / FBS (+) – отсутствие / присутствие фетальной бычьей сыворотки (10%) / ⁴ FBS (-) / FBS (+) – absence / presence of fetal bovine serum (10%). ⁵ EGFP – «усиленный зеленый флуоресцентный белок» / ⁵ EGFP – enhanced green fluorescent protein. ⁶ HeLa – клеточная линия рака шейки матки / ⁶ HeLa – cervical cancer cell line. ⁷ НЕК 293 – клетки почки эмбриона человека, трансфицируемые аденовирусом 5 типа и вирусом SV40 / ⁷ HEK 293 – human embryonic kidney cells transfected by adenovirus type 5 and SV40 virus. ⁸ SKOV-3 – клеточная линия аденокарциномы яичника человека / ⁸ SKOV-3 – human ovarian adenosarcoma cell line. ⁹ A549 – клетки карциномы легкого человека / ⁹ A549 – human lung carcinoma cells. ¹⁰ n.d. – нет данных / ¹⁰ n.d. – no data. ¹¹ 293T – клетки почки эмбриона человека, трансфицируемые аденовирусом 5 типа и вирусом SV40 / ¹¹ 293T – human embryonic kidney cells transfected by adenovirus type 5 and SV40 virus.								

Сравнительное исследование эффективности липосом, состоящих из мономерного КЛ (**21**) или димерных КЛ (**22a–e**) и липида-хелпера DOPE, которое проводили как в отсутствие (–FBS), так и в присутствии (+FBS) сыворотки крови (табл. 1), показало, что в отсутствие сыворотки липосомы на основе КЛ **21** трансфицировали около 70% клеток со средней интенсивностью флуоресценции (СИФ) 20 отн. ед., в то время как липосомы на основе КЛ **22a–e** трансфицировали 45–70% клеток с СИФ 20–75 отн. ед. В присутствии сыворотки крови ЭТ мономерных КЛ снизилась до ~20%, а димерных КЛ – до 40%. Липосомы на основе КЛ **22d–e** оказались токсичными в отсутствие сыворотки в культуральной среде [101].

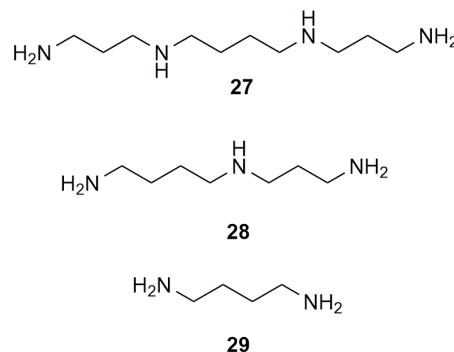
Трансфицирующая активность липосом на основе поликатионных липидов зависит от типа линкера, длины спейсера и количества остатков холестерина. Липосомы, состоящие из КЛ **24c** (табл. 1), содержащего два холестеринных остатка, карбамоильный линкер и спейсер из шести метиленовых звеньев, и DOPE, продемонстрировали лучшие результаты трансфекции *in vitro* среди других протестированных аналогов **23a–c**, **24a** и **24b** [59]. В отсутствие сыворотки крови увеличение ЭТ наблюдалось с увеличением соотношения N/P для всех липосомальных композиций; при этом липосомы **23a**-DOPE, **23b**-DOPE или **24c**-DOPE переносили пДНК эффективно при соотношении N/P = 6:1. Lf 2000 обеспечивал менее эффективную доставку НК. Наличие сыворотки крови приводило к снижению ЭТ на 20–30% для всех катионных липосом, кроме композиции **24c**-DOPE (табл. 1).

Катионные липосомы на основе КЛ **2**, липида-хелпера **16** и холестеринсодержащих ПЭГ-производных **25a–c** эффективно доставляли пДНК, кодирующую зеленый флуоресцентный белок, трансфицируя 7–20% клеток SKOV-3 и 12–17% клеток A549 (табл. 1) [102].

Был изучен ряд липосом на основе липидов **26a–f** (табл. 1), в которых холестерин был использован в качестве гидрофобного домена, а первичные и третичные аминогруппы и четвертичные аммонийные соли служили в качестве гидрофильной катионной группы. Гидрофобный и гидрофильный домен были связаны с помощью простых эфирных или сложноэфирных связей. Среди шести исследованных композиций наибольшую ЭТ продемонстрировали липосомы с КЛ **26a** и **26f**, содержащими в своей структуре первичные аминогруппы. Такие липосомы доставляли пДНК pEGFP в клетки 293T эффективнее, чем коммерческий агент Lf 2000 [103].

Другим структурным элементом, который оказывает сильное влияние на ЭТ, является катионная группа, необходимая для связывания и компактизации НК. Известно, что полиамины млекопитающих, такие как спермин (**27**), спермидин (**28**) и путресцин (**29**), не только обладают возможностью связывать НК, но и способствуют слиянию липосом с клеточной мембраной [104].

Для доставки siRNA в клетки HeLa были использованы липосомы на основе КЛ **30a–c** (табл. 2) [105]. Максимальное количество трансфицированных клеток (62%) достигалось при использовании липосом с КЛ **30a** на основе спермина.



Важная роль спермина при формировании липоплексов была показана в ряде научных публикаций [105–111]. В работе [106] рассмотрены перспективы применения катионных липосом, состоящих из сперминсодержащих КЛ **31a–c** с ацильными заместителями различной длины и липида-хелпера **14** (табл. 2). Среди них липосомы, содержащие КЛ **31a** с миристилольным заместителем, продемонстрировали самый высокий уровень трансфекции, при котором наблюдалась самая низкая цитотоксичность. Та же закономерность была характерна при использовании данных липидов в составе липосом (неионных поверхностно-активных везикул) [107].

Липосомы на основе N^4, N^9 -диацелированных производных спермина **32a–j** (табл. 2), содержащих два жирнокислотных остатка длиной от 18 до 24 углеводородных звеньев, защищают НК от нуклеаз и способствуют эффективному транспорту НК. В отсутствие сыворотки наиболее эффективными по количеству трансфицированных клеток (68%) оказались липосомы на основе асимметричного КЛ **32d** с остатками олеиновой и арахидоновой кислот, а по средней интенсивности флуоресценции (15 отн. ед.) – КЛ **32c** с двумя остатками линолевой кислоты [108]. В присутствии сыворотки липосомы на основе КЛ **32e–j** продемонстрировали эффективность, сравнимую с эффективностью Lf 2000 или превосходящую ее [70, 109]. Наиболее перспективные КЛ **32g**, содержащие остатки ненасыщенной олеиновой и насыщенной лигноцериновой кислот, в липосомальной форме трансфицировали 85% клеток HeLa со средней интенсивностью флуоресценции 50 отн. ед.

В работах [110, 111] авторами исследована трансфицирующая активность липосом на основе сперминсодержащих КЛ с различающимися линкерными группами – ди(оксиэтил)амино- (**33**); ди(оксиэтил)аминокарбоксо- (**34a–c**); 3-амино-1,2-диоксипропил- (**35a–c**); 2-амино-1,3-диоксипропил- (**36a–c**)

Таблица 2. КЛ на основе спермина
Table 2. CL based on spermine

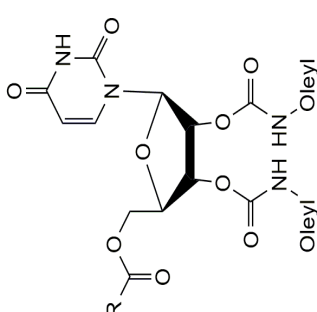
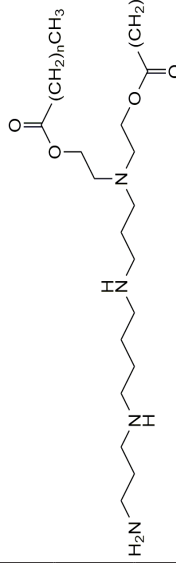
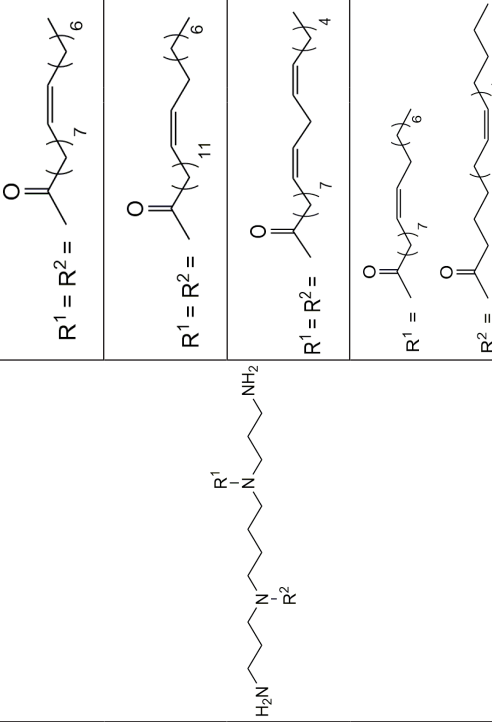
	Структура КЛ CL structure	КЛ:липид- хелпер, мольное соотн. CL:helper lipid, molar ratio	Доставляемая НК Transferred NA	Тип клеток Cell type	IC ₅₀ ¹ , мкМ IC ₅₀ ¹ , μМ	TK ² , % TC ² , %	СИФ ³ , отн. ед. MFI ³ , rel. unit	Источник Source
					FBS (-) / FBS (+) ⁴			
30a		R = 27	siRNA	HeLa ⁵	50 / n.d. ⁶	62 / n.d.	n.d.	[105]
30b		R = 28				43 / n.d.		
30c		R = 29				15 / n.d.		
31a		n = 12	pEGFP-C2 ⁷	HeLa	30 / n.d.	15 / n.d.	n.d.	[106], [107]
31b		n = 14				12.5 / n.d.		
31c		n = 16				10 / n.d.		
32a		32a	siEGFP-AF	HeLa	n.d. / 100	50 / n.d.	17 / n.d.	[108]
32b		32b				30 / n.d.	10 / n.d.	
32c		32c				25 / n.d.	15 / n.d.	
32d		32d				68 / n.d.	10 / n.d.	

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continued

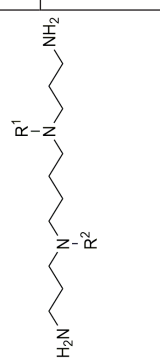
	Структура КЛ CL structure	КЛ:липид- хелпер, мольное соотн. CL:helper lipid, molar ratio	Доставляемая НК Transferred NA	Тип клеток Cell type	IC ₅₀ ¹ , мкМ IC ₅₀ ¹ , μM	TK ² , % TC ² , %	СИФ ³ , отн. ед. MFI ³ , rel. unit	Источник Source
					FBS (-) / FBS (+) ⁴			
32e	 R ¹ = $\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$ R ² = $\text{-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$	32e	siEGFP-AF	HeLa	n.d. / 100	n.d. / 75	n.d. / 19	[108]
32f		32f				n.d. / 73	n.d. / 35	
32g		32g				n.d. / 85	n.d. / 50	[108]
32h		32h				n.d. / 57	n.d. / 10	
32i		32i				n.d. / 83	n.d. / 23	[70], [109]
32j		32j				n.d. / 75 n.d. / 30		
33	 R ¹ = $\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$ R ² = $\text{-(CH}_2\text{)}_{15}\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_6\text{-}$	33-DOPE, 1:1 n = 10	pCMV	HeLa	40 / n.d.	30 / 21	n.d.	[110], [111]

Table 2. Continued

¹TC₅₀ – концентрация липосом, при которой происходит ингибирование роста 50% клеток /
¹TC₅₀ – liposome concentration at which cell growth is inhibited by 50%.
²TK – трансфицированные клетки / ²TC – transfected cells.
³СИФ – средняя интенсивность флуоресценции / ³МFI – mean fluorescence intensity.
⁴FBS (–) / FBS (+) – отсутствие / присутствие фетальной бычьей сыворотки (10%) /
⁴FBS (–) / FBS (+) – absence / presence of fetal bovine serum (10%).

⁵n.d. – нет данных / ⁶n.d. – no data.⁷EGFP – enhanced green fluorescent protein.

$^3\text{СИФ}$ – средняя интенсивность флуоресценции / $^3\text{МФИ}$ – mean fluorescence intensity.

FBS (-) / FBS (+) - отсутствие / присутствие фекальной бычьей сыворотки (10%) /

⁴FBS (-) / FBS (+) – absence / presence of fetal bovine serum (10%).

– и тремя гидрофобными доменами (лауриновая, миристиновая и пальмитиновая кислоты). Все полученные липосомы и их комплексы с пДНК оказались малотоксичными для клеток (табл. 2). Среди липосом, содержащих КЛ 33–36, наиболее эффективными при трансфекции клеток были липиды 35b и 35c с остатками миристиновой и пальмитиновой кислот, хотя КЛ 36a с более короткой углеводородной цепью также способствовал эффективной доставке пДНК в отсутствие сыворотки крови. Добавление сыворотки к культуральной среде приводило к уменьшению ЭТ липосом с КЛ 35b и 35c с 3-амино-1,2-диоксипропильным линкером, при этом ЭТ липосом на основе КЛ 36a с 2-амино-1,3-диоксипропильным линкером не изменялась (93% клеток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка катионных липосом, способных эффективно доставлять НК в клетки-мишени и при этом оказывать на них минимальное токсическое воздействие, является конечной целью любых исследований в области трансфекции. Несмотря на проведенные многочисленные исследования по созданию оптимальных систем доставки НК в эукариотические клетки, вопрос эффективности катионных липосом по-прежнему остается одним из главных факторов, лимитирующих их использование в генной или антисмысловой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ginn S.L., Alexander I.E., Edelstein M.L., Abedi M.R., Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. *J. Gene Med.* 2013;15:65-77. <https://doi.org/10.1002/jgm.2698>
2. Verma I.M., Weitzman M.D. Gene Therapy: Twenty-First Century Medicine. *Annu. Rev. Biochem.* 2005;74:711-738. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.050304.091637>
3. Zhang X.-X., McIntosh T.J., Grinstaff M.W. Functional lipids and lipoplexes for improved gene delivery. *Biochimie.* 2012;94:42-58. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.05.005>
4. Elsbahy M., Nazarali A.M., Foldvari M. Non-viral nucleic acid delivery: key challenges and future directions. *Curr. Drug Deliv.* 2011;8:235-244. <https://doi.org/10.2174/156720111795256174>
5. Gao Y., Liu X.L., Li X.R. Research progress on siRNA delivery with nonviral carriers. *Int. J. Nanomedicine.* 2011;6:1017-1025. <https://doi.org/10.2147/ijn.s17040>
6. Guo J., Fisher K.A., Darcy R., Cryan J.F., O'Driscoll C. Therapeutic targeting in the silent era: advances in non-viral siRNA delivery. *Mol. BioSyst.* 2010;6:1143-1161. <https://doi.org/10.1039/c001050m>
7. Giacca M., Zacchigna S. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. *J. Controlled Release.* 2012;161(2):377-388. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.04.008>

Синтетические и структурные исследования по поиску новых катионных липидов и конструированию липосом на их основе открывают новые перспективы в разработке невирусных систем доставки нуклеиновых кислот в генной терапии. Весьма перспективными для *in vitro* доставки являются липиды на основе холестерина и спермина с различными вариациями состава, длины спейсера и типа используемого линкера. Однако для решения проблемы адресной доставки нуклеиновых кислот необходимо учитывать, помимо состава, также и физико-химические параметры катионных липосом и комплексов, которые они формируют с нуклеиновыми кислотами. К таким параметрам относятся размер и поверхностный потенциал комплексов, которые зависят как от соотношения компонентов, так и от состава липоплексов. Таким образом, помимо поиска оптимальных структур катионных липидов, одной из дополнительных задач является определение соотношения компонентов липоплексов, обеспечивающего направленную доставку нуклеиновых кислот в клетки-мишени.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00589.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 18-33-00589.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

8. Crespo-Barreda A., Encabo-Berzosa M.M., González-Pastor R., Ortiz-Teba P., Iglesias M., Serrano J.L., Martín-Duque P. Viral and nonviral vectors for *in vivo* and *ex vivo* gene therapies. *Translating Regenerative Medicine to the Clinic.* 2016; 155-177. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800548-4.00011-5>
9. Mertena O.-W., Gaillet B. Viral vectors for gene therapy and gene modification approaches. *Biochem. Eng. J.* 2016;108:98-115. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2015.09.005>
10. Baum C., Kustikova O., Modlich U., Li Z., Fehse B. Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum. Gene Ther.* 2006;17:253-263. <https://doi.org/10.1089/hum.2006.17.253>
11. Bessis N., GarciaCozar F.J., Boissier M.-C. Immune responses to gene therapy vectors: influence on vector function and effector mechanisms. *Gene Therapy.* 2004;11:10-17. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302364>
12. Waehler R., Russell S.J., Curiel D.T. Engineering targeted viral vectors for gene therapy. *Nat. Rev. Genet.* 2007;8:573-587. <https://doi.org/10.1038/nrg2141>
13. Thomas C.E., Ehrhardt A., Kay M.A. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat. Rev. Genet.* 2003;4:346-358. <https://doi.org/10.1038/nrg1066>
14. Lollo C.P., Banaszczuk M.G., Chiou H.C. Obstacles and advances in non-viral gene delivery. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2000;2(2):136-142.
15. Li S.O.-D., Huang L. Non-viral is superior to viral gene delivery. *J. Controlled Release.* 2007;123:181-183. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.004>

16. Mintzer M.A., Simanek E.E. Nonviral vectors for gene delivery. *Chem. Rev.* 2009;109:259-302. <https://doi.org/10.1021/cr800409e>
17. Yin H., Kanasty R.L., Eltoukhy A.A., Vegas A.J., Dorkin J.R., Anderson D.J. Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat. Rev. Genet.* 2014;15(8):541-555. <https://doi.org/10.1038/nrg3763>
18. Vlerken L.E., Vyas T.K., Amiji M.M. Poly(ethylene glycol)-modified nanocarriers for tumor-targeted and intracellular delivery. *Pharm. Res.* 2007;2(8):1405-1414. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9284-6>
19. Balazs D.A., Godbey W.T. Liposomes for Use in Gene Delivery. *J. Drug Deliv.* 2011;2011:1-12. <https://doi.org/10.1155/2011/326497>
20. Kang S.H., Cho H.J., Shim G., Lee S., Kim S.H., Choi H.G., Kim C.W., Oh Y.K. Cationic liposomal co-delivery of small interfering RNA and a MEK inhibitor for enhanced anticancer efficacy. *Pharm. Res.* 2011;28:3069-3078. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0569-4>
21. Shim G., Han S.E., Yu Y.H., Lee S., Lee H.Y., Kim K., Kwon I.C., Park T.G., Kim Y.B., Choi Y.S., Kim C.-W., Oh Y.K. Trilysinoyleylamide-based cationic liposomes for systemic co-delivery of siRNA and an anticancer drug. *J. Controlled Release.* 2011;155:60-66. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.10.017>
22. Zuhorn I.S., Engberts J.B.F.N., Hoekstra D. Gene delivery by cationic lipid vectors: overcoming cellular barriers. *Eur. Biophys. J.* 2017;36(4-5):349-362. <https://doi.org/10.1007/s00249-006-0092-4>
23. Movahedi F., MS., Hu R.G., PhD., Becker D.L., PhD., Xu C., PhD. Stimuli-responsive liposomes for the delivery of nucleic acid therapeutics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2015;11(6):1575-1584. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.006>
24. Monopoli M.P., Bombelli F.B., Dawson K.A. Nanoparticle coronas take shape. *Nat. Nanotechnol.* 2011;6:11-12. <https://doi.org/10.1038/nnano.2011.267>
25. Walczyk D., Bombelli F.B., Monopoli M.P., Lynch I., Dawson K.A. What the cell "sees" in bionanoscience. *J. Am. Chem. Soc.* 2010;132:5761-5768. <https://doi.org/10.1021/ja910675v>
26. Allen L.T., Tosetto M., Miller I.S., O'Connor D.P., Penney S.C., Lynch I., Keenana A.K., Pennington S.R., Dawson K.A., Gallagher W.M. Surface-induced changes in protein adsorption and implications for cellular phenotypic responses to surface interaction. *Biomaterials.* 2006;27:3096-3108. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.019>
27. Senior J.H. Fate and behavior of liposomes *in vivo* — a review of controlling factors. *CRC Crit. Rev. Ther. Drug.* 1987;3:123-193.
28. Monopoli M.P., Walczyk D., Campbell A., Elia G. Lynch I., Bombelli F.B., Dawson K.A. Physical-chemical aspects of protein corona: relevance to *in vitro* and *in vivo* biological impacts of nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 2011;133:2525-2534. <https://doi.org/10.1021/ja107583h>
29. Aggarwal P., Hall J.B., McLeland C.B., Dobrovolskaia M.A., McNeil S.E. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009;61:428-437. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.03.009>
30. Ishida T., Harashima H., Kiwada H. Liposome clearance. *Biosci. Rep.* 2002;22(2):197-224. <https://doi.org/10.1023/a:1020134521778>
31. Chonn A., Cullis P.R., Devine D.V. The role of surface-charge in the activation of the classical and alternative pathways of complement by liposomes. *J. Immunol.* 1991;146:4234-4241.
32. Senior J., Gregoriadis G. Is half-life of circulating liposomes determined by changes in their permeability? *FEBS Lett.* 1982;145(1):109-114. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(82\)81216-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(82)81216-7)
33. Judge A.D., Sood V., Shaw J.R., Fang D., McClintock K., MacLachlan I. Sequence-dependent stimulation of the mammalian innate immune response by synthetic siRNA. *Nat. Biotechnol.* 2005;23(4):457-462. <https://doi.org/10.1038/nbt1081>
34. Kleinman M.E., Yamada K., Takeda A., Chandrasekaran V., Nozaki M., Baffi J.Z., Albuquerque R.J.C., Yamasaki S., Itaya M., Pan Y.Z., Appukuttan B., Gibbs D., Yang Z.L., Kariko K., Ambati B.K., Wilgus T.A., DiPietro L.A., Sakurai E., Zhang K., Smith J.R., Taylor E.W., Ambati J. Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. *Nature.* 2008;452:591-597. <https://doi.org/10.1038/nature06765>
35. Robbins M., Judge A., Ambegia E., Choi C., Yaworski E., Palmer L., McClintock K., MacLachlan I. Misinterpreting the therapeutic effects of small interfering RNA caused by immune stimulation. *Hum. Gene Ther.* 2008;19:991-999. <https://doi.org/10.1089/hum.2008.131>
36. Kedmi R., Ben-Arie N., Peer D. The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of Toll-like receptor 4 in immune activation. *Biomaterials.* 2010;31:6867-6875. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.027>
37. Buyens K., Smedt S.C.D., Braeckmans K., Demeester J., Peeters L., Grunsvan L.A.V., Mollerat du Jeu X.D., Sawant R., Torchilin V., Farkasova K., Ogris M., Sanders N.N. Liposome based systems for systemic siRNA delivery: Stability in blood sets the requirements for optimal carrier design. *J. Controlled Release.* 2012;158:362-370. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.009>
38. Conner S.D., Schmid S.L. Regulated portals of entry into the cell. *Nature.* 2003;422:37-44. <https://doi.org/10.1038/nature01451>
39. Jones C.H., Chen C.-K., Ravikrishnan A., Rane S., Pfeifer B.A. Overcoming nonviral gene delivery barriers: perspective and future. *Mol. Pharmaceutics.* 2013;10:4082-4098. <https://doi.org/10.1021/mp400467x>
40. Rehman Z.U., Hoekstra D., Zuhorn I.S. On the mechanism of polyplex- and lipoplex-mediated delivery of nucleic acids: real-time visualization of transient membrane destabilization without endosomal lysis. *ACS Nano.* 2013;7(5):3767-3777. <https://doi.org/10.1021/nn3049494>
41. Ward C.M., Read M.L., Seymour L.W. Systemic circulation of poly(L-lysine)/DNA vectors is influenced by polycation molecular weight and type of DNA: differential circulation in mice and rats and the implications for human gene therapy. *Blood.* 2001;97(8):2221-2229. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.8.2221>
42. Van der Aa M.A., Mastrobattista E., Oosting R.S., Hennink W.E., Koning G.A., Crommelin D.J. The nuclear pore complex: the gateway to successful nonviral gene delivery. *Pharm. Res.* 2006;23(3):447-459. <https://doi.org/10.1007/s11095-005-9445-4>
43. Zhi D., Zhang S., Cui S., Zhao Y., Wang Y., Zhao D. The Headgroup evolution of cationic lipids for gene delivery. *Bioconjugate Chem.* 2013;24(4):487-519. <https://doi.org/10.1021/bc300381s>

44. Bottega R., Epan R.M. Inhibition of protein kinase C by cationic amphiphiles. *Biochemistry*. 1992;31:9025-9030. <https://doi.org/10.1021/bi00152a045>
45. Floch V., Loisel S., Guenin E., Herve A.C., Clement J.C., Yaouanc J.J., Abbayes H.D., Ferec C. Cation substitution in cationic phosphonolipids: a new concept to improve transfection activity and decrease cellular toxicity. *J. Med. Chem.* 2000;43:4617-4628. <https://doi.org/10.1021/jm000006z>
46. Ui-Teil K., Naito Y., Takahashi F., Haraguchi T., Ohki-Hamazaki H., Juni A., Ueda R., Saigo K. Guidelines for the selection of highly effective siRNA sequences for mammalian and chick RNA interference. *Nucleic Acids Research*. 2004;32(3):936-948. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh247>
47. Rao G., Yadava P., Hughes J. Rationally designed synthetic vectors for gene delivery. *The Open Drug Deliv. J.* 2007;1:7-19. <https://doi.org/10.2174/1874126600701010007>
48. Choi J.S., Lee E.J., Jang H.S., Park J.S. New cationic liposomes for gene transfer into mammalian cells with high efficiency and low toxicity. *Bioconjugate Chem.* 2001;12:108-113. <https://doi.org/10.1021/bc000081o>
49. Liu D., Hu J., Qiao W., Li Z., Zhang S. Cheng L. Synthesis of carbamate-linked lipids for gene delivery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005;15(12):3147-3150. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.04.010>
50. Liu D., Qiao W., Li Z., Chen Y., Cui X., Li K., Yu L., Yan K., Zhu L., Guo Y. Cheng L. Structure-function relationship research of glycerol backbone-based cationic lipids for gene delivery. *Chem. Biol. Drug Des.* 2008;71:336-344. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2008.00644.x>
51. Tang F., Hughes J.A. Use of dithiodiglycolic acid as a tether for cationic lipids decreases the cytotoxicity and increases transgene expression of plasmid DNA *in vitro*. *Bioconjugate Chem.* 1999;10:791-796. <https://doi.org/10.1021/bc990016i>
52. Byk G., Wetzer B., Frederic M., Dubertret C., Pitard B., Jaslin G., Scherman D. Reduction-sensitive lipopolyamines as a novel nonviral gene delivery system for modulated release of DNA with improved transgene expression. *J. Med. Chem.* 2000;43:4377-4387. <https://doi.org/10.1021/jm000284y>
53. Reynier P., Briane D., Coudert R., Fadda G., Bouchemal N., Bissieres P., Taillandier, Cao A. Modifications in the head group and in the spacer of cholesterol-based cationic lipids promote transfection in melanoma B16-F10 cells and tumours. *J. Drug Target.* 2004;12(1):25-38. <https://doi.org/10.1080/10611860410001683040>
54. Muñoz-Úbeda M., Misra S. K., Barrán-Berdón A.L., Datta S., Aicart-Ramos C., Castro-Hartmann P., Kondaiah P., Junquera E., Bhattacharya S., Aicart E. How does the spacer length of cationic gemini lipids influence the lipoplex formation with plasmid DNA? Physicochemical and biochemical characterizations and their relevance in gene therapy. *Biomacromolecules*. 2012;13:3926-3937. <https://doi.org/10.1021/bm301066w>
55. Obata Y., Saito S., Takeda N., Takeoka S. Plasmid DNA-encapsulating liposomes: effect of a spacer between the cationic head group and hydrophobic moieties of the lipids on gene expression efficiency. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1788:1148-1158. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2009.02.014>
56. Du Z., Munye M.M., Tagalakis A.D., Manunta M.D.I., Hart S.L. The role of the helper lipid on the DNA transfection efficiency of lipopolyplex formulations. *Scientific Rep.* 2015;4(7107):1-6. <https://doi.org/10.1038/srep07107>
57. Pisani M., Mobbili G. Bruni P. Neutral liposomes and DNA transfection. *Non-Viral Gene Ther.* 2011;319-348. <https://doi.org/10.5772/21283>
58. Zuhorn I.S., Bakowsky U., Polushkin E., Visser W.H., Stuur M. Engberts J., Hoekstra D. Nonbilayer phase of lipoplex-membrane mixture determines endosomal escape of genetic cargo and transfection efficiency. *Mol. Ther.* 2005;11(5):801-810. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.12.018>
59. Maslov M.A., Kabilova T.O., Petukhov I.A., Morozova N.G., Serebrennikova G.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. Novel cholesterol spermine conjugates provide efficient cellular delivery of plasmid DNA and small interfering RNA. *J. Controlled Release.* 2012;160:182-193. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.11.023>
60. Mochizuki S., Kanegae N., Nishina K., Kamikawa Y., Koiwai K., Masunaga H., Sakurai K. The role of the helper lipid dioleoylphosphatidylethanolamine (DOPE) for DNA transfection cooperating with a cationic lipid bearing ethylenediamine. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1828:412-418. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2012.10.017>
61. Chesnoy S., Huang L. Structure and function of lipid-dna complexes for gene delivery. *Annu Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2000;29:27-47. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.29.1.27>
62. Cho S.M., Lee H.Y., Kim J.C. pH-dependent release property of dioleoylphosphatidyl ethanolamine liposomes. *Korean J. Chem. Eng.* 2008;25(2):390-393. <https://doi.org/10.1007/s11814-008-0066-6>
63. Zuidam N.J., Barenholz Y. Electrostatic and structural properties of complexes involving plasmid DNA and cationic lipids commonly used for gene delivery. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998;1368:115-128. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(97\)00187-9](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(97)00187-9)
64. Fletcher S., Ahmad A. Perouzel E., Jorgensen M.R., Miller A.D. A dialkynoyl analogue of DOPE improves gene transfer of lower-charged, cationic lipoplexes. *Org. Biomol. Chem.* 2006;4:196-199. <https://doi.org/10.1039/b514532e>
65. Dabkowska A.P., Barlow D.J., Hughes A.V., Campbell R.A., Quinn P.J., Lawrence M.J. The effect of neutral helper lipids on the structure of cationic lipid monolayers. *J. R. Soc. Interface.* 2012;9:548-561. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0356>
66. Pozzi D., Marchini C., Cardarelli F., Amenitsch H., Chiara Garulli C., Bifone A., Caracciolo G. Transfection efficiency boost of cholesterol-containing lipoplexes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1818:2335-2343. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2012.05.017>
67. Yang S., Zheng Y., Chen J., Zhang Q., Zhao D., Han D., Chen X. Comprehensive study of cationic liposomes composed of DC-Chol and cholesterol with different mole ratios for gene transfection. *Colloid. Surf., B: Biointerfaces.* 2013;101:6-13. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.05.032>
68. Bae Y.-U., Huh J.-W., Kim B.-K., Parka H.Y., Seu Y.-B., Doh K.-O. Enhancement of liposome mediated gene transfer by adding cholesterol and cholesterol modulating drugs. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016;1858:3017-3023. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2016.09.013>
69. Duarte S., Faneca H., Pedroso de Lima M.C. Non-covalent association of folate to lipoplexes: A promising strategy to improve gene delivery in the presence of serum. *J. Controlled Release.* 2011;149:264-272. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.10.032>

70. Metwally A.A., Blagbrough I. S. Quantitative silencing of EGFP reporter gene by self-assembled siRNA lipoplexes of LinOS and cholesterol. *Mol. Pharmaceutics*. 2012;9:3384-3395. <https://doi.org/10.1021/mp300435x>
71. Tao J., Ding W.-F., Che X.-H., Chen Y.-C., Chen F., Chen, X.-D. Ye X.-L., Xiong S.-B. Optimization of a cationic liposome-based gene delivery system for the application of miR-145 in anticancer therapeutics. *Int. J. Mol. Med*. 2016;37:1345-1354. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2530>
72. Cui S., Zhi D., Zhao Y., Chen H., Meng Y., Zhang C., Zhang S. Cationic liposomes with folic acid as targeting ligand for gene delivery. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2016;26(16):4025-4029. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.085>
73. Rao N.M. Cationic lipid-mediated nucleic acid delivery: beyond being cationic. *Chem. Phys. Lipids*. 2010;163:245-252. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2010.01.001>
74. Mevel M., Neveu C., Goncalves C., Yaouanc J.-J., Pichon C. Jaffres P.-A., Midoux P. Novel neutral imidazole-lipophosphoramides for transfection assays. *Chem. Commun*. 2008;(27):3124-3126. <https://doi.org/10.1039/b805226c>
75. Богданенко Е.В., Свиридов Ю.В., Московцев А.А., Жданов Р.И. Невирусный перенос генов *in vivo* в генной терапии. *Вопросы медицинской химии*. 2000;46(3):226-245. [Bogdanenko E.V., Sviridov Yu.V., Moskovtsev A.A., Zhdanov R.I. Non-viral gene transfer *in vivo* in gene therapy. *Voprosy meditsinskoi khimii = Issues of Medicinal Chemistry*. 2000;46(3):226-245 (in Russ.).]
76. Kulkarni P.R., Yadav J.D., Vaidya K.A. Liposomes: a novel drug delivery system. *Int. J. Curr. Pharm. Res*. 2010;3(2):10-18.
77. Goyal P., Goyal K., Kumar S.G., Singh A., Katore O.P., Mishra D.N. Liposomal drug delivery systems – Clinical applications. *Acta Pharm*. 2005;55:1-25.
78. Byk T., Haddada H., Vainchenker W., Louache F. Lipofectamine and related cationic lipids strongly improve adenoviral infection efficiency of primitive human hematopoietic cells. *Hum. Gene Ther*. 1998;9:2493-2502. <https://doi.org/10.1089/hum.1998.9.17-2493>
79. Masotti A., Mossa G., Cametti C., Ortaggi G., Bianco A., Grosso N.D., Malizia D., Esposito C. Comparison of different commercially available cationic liposome-DNA lipoplexes: Parameters influencing toxicity and transfection efficiency. *Colloid. Surf., B: Biointerfaces*. 2009;68:136-144. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.09.017>
80. Cardarelli F., Digiaco L., Marchini C., Amici A., Salomone F., Fiume G., Rossetta A., Gratton E., Pozzi D., Caracciolo G. The intracellular trafficking mechanism of lipofectaminebased transfection reagents and its implication for gene delivery. *Scientific Rep*. 2016;6(25879). <https://doi.org/10.1038/srep25879>
81. Zhao M., Yang H., Jiang X., Zhou W., Zhu B., Zeng Y., Yao K., Ren C. Lipofectamine RNAiMAX: an efficient siRNA transfection reagent in human embryonic stem cells. *Mol. Biotechnol*. 2008;40:19-26. <https://doi.org/10.1007/s12033-008-9043-x>
82. Zuris J.A., Thompson D.B., Shu Y., Guilinger J.P., Bessen J.L., Hu J.H., Maeder M.L., Joung J.K., Chen Z.Y., Liu D.R. Cationic lipid-mediated delivery of proteins enables efficient protein-based genome editing *in vitro* and *in vivo*. *Nat. Biotechnol*. 2015; 33:73-80. <https://doi.org/10.1038/nbt.3081>
83. Cui S., Zhang S., Chen H., Wang B., Zhao Y., Zhi D. The mechanism of lipofectamine 2000 mediated transmembrane gene delivery. *Engineering*. 2012;5:172-175. <https://doi.org/10.4236/eng.2012.410b045>
84. Dalby B., Cates S., Harris A., Ohki E.C., Tilkins M.L., Price P.J., Ciccarone V.C. Advanced transfection with lipofectamine 2000 reagent: primary neurons, siRNA, and high-throughput applications. *Methods*. 2004;33:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.11.023>
85. Mo R.H., Zaro J.L., Ou J., H.J., Shen W.-C. Effects of lipofectamine 2000/siRNA complexes on autophagy in hepatoma cells. *Mol. Biotechnol*. 2012;51:1-8. <https://doi.org/10.1007/s12033-011-9422-6>
86. Markowitz D., Liu C., Gurpreet M., Cunnig C., de Mollerat du Jeu X.J. In vivofectamine™-new non-viral delivery reagent for *in vivo* delivery of Stealth™ RNAi. *Mol. Ther*. 2009;17:391. [https://doi.org/10.1016/s1525-0016\(16\)39386-8](https://doi.org/10.1016/s1525-0016(16)39386-8)
87. Schlosser K., Taha M., Stewart D.J. Systematic assessment of strategies for lung-targeted delivery of microRNA mimics. *Theranostics*. 2018;8(5):1213-1226. <https://doi.org/10.7150/thno.22912>
88. Eadon M.T., Cheng Y.-H., Hato T., Benson E.A., Ipe J., Collins K.S., De Luca T., El-Achkar T.M., Bacallao R.L., Skaar T.D., Dagher P.C. *In vivo* siRNA delivery and rebound of renal LRP2 in mice. *J. Drug. Deliv*. 2017;2017:1-12. <https://doi.org/10.1155/2017/4070793>
89. Legendre J.Y., Szoka Jr F.C. Delivery of plasmid DNA into mammalian cell lines using pH-sensitive liposomes: comparison with cationic liposomes. *Pharm. Res*. 1992;9(10):1235-1242. <https://doi.org/10.1023/a:1015836829670>
90. Wang H., Wang B., Zhang Z. H. Inhibition of corneal neovascularization by vascular endothelia growth inhibitor gene. *Int. J. Ophthalmol*. 2010;3(3):196-199. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2010.03.03>
91. Barthel F., Remy J.S., Loeffler J.P., Behr J.P. Laboratory methods: Gene transfer optimization with lipospermine-coated DNA. *DNA and Cell Biology*. 1993;12(6):553-560. <https://doi.org/10.1089/dna.1993.12.553>
92. Staedel C., Remy J.S., Hua Z., Broker T.R., Chow L.T., Behr J.P. High-efficiency transfection of primary human keratinocytes with positively charged lipopolyamine: DNA complexes. *J. Invest. Dermatol*. 1994;102(5):768-772. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12377673>
93. Mahato R.I., Kawabata K., Takakura Y., Hashida M. *In vivo* disposition characteristics of plasmid DNA complexed with cationic liposomes. *J. Drug Target*. 1995;3:149-157. <https://doi.org/10.3109/10611869509059214>
94. Mahato R.I., Kawabata K., Nomura T., Takakura Y., Hashida M. Physicochemical and pharmacokinetic characteristics of plasmid DNA/cationic liposome complexes. *J. Pharm. Sci*. 1995;84(11):1267-1271. <https://doi.org/10.1002/jps.2600841102>
95. Gebhart C.L., Kabanov A.V. Evaluation of polyplexes as gene transfer agents. *J. Controlled Release*. 2001;73:401-416. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(01\)00357-1](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(01)00357-1)
96. Ciccarone V., Anderson D., Jianqing Lan J., Schifferli K., Joel Jesse J. DMRIE-C Reagent for transfection of suspension cells and for RNA transfection. *Focus*. 1995;17(3):84-87.
97. Groth-Pedersen L., Aits S., Corcelle-Termeau E., Petersen N.H.T., Nylandsted J., Jaattela M. Identification of cytoskeleton-associated proteins essential for lysosomal stability and survival of human cancer cells. *Plos One*. 2012;7(10):1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045381>
98. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd Edn. New York: Garland Publishing; 1994, 1361 p.

99. Cardarelli F., Pozzi D., Bifone A., Marchini C., Caracciolo G. Cholesterol-dependent macropinocytosis and endosomal escape control the transfection efficiency of lipoplexes in CHO living cells. *Mol. Pharmaceutics*. 2012;9:334-340.
<https://doi.org/10.1021/mp200374e>
100. Pozzi D., Marchini C., Cardarelli F., Salomone F., Coppola S., Montani M., Zabaleta M.E., Digman M.A., Gratton E., Colapicchioni V., Caracciolo G. Mechanistic evaluation of the transfection barriers involved in lipid-mediated gene delivery: Interplay between nanostructure and composition. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014;1838:957-967.
<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2013.11.014>
101. Biswas J., Mishra S.K., Kondaiah P., Bhattacharya S. Syntheses, transfection efficacy and cell toxicity properties of novel cholesterol-based gemini lipids having hydroxyethyl head group. *Org. Biomol. Chem*. 2011;9:4600-4613.
<https://doi.org/10.1039/c0ob00940g>
102. Ma C.-C., He Z.-Y., Xia S., Ren K., Hui L.-W., Qin H.-X., Tang M.-H., Zeng J., Song X.-R. α , ω -Cholesterol-functionalized low molecular weight polyethylene glycol as a novel modifier of cationic liposomes for gene delivery. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15:20339-20354.
<https://doi.org/10.3390/ijms151120339>
103. Ju J., Huan M.-L., Wan N., Hou Y.-L., Ma X.-X., Jia Y.-Y., Li C., Zhou S.-Y., Zhang B.-L. Cholesterol derived cationic lipids as potential non-viral gene delivery vectors and their serum compatibility. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2016;26:2401-2407.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.04.007>
104. Meers P., Hong K., Bentz J., Papahadjopoulos D. Spermine as a modulator of membrane fusion: interactions with acidic phospholipids. *Biochemistry*. 1986;25(11):3109-3118.
<https://doi.org/10.1021/bi00359a007>
105. Patil S.P., Yi J.W., Bang E.-K., Jeon E.M. Kim B.H. Synthesis and efficient siRNA delivery of polyamine-conjugated cationic nucleoside lipids. *Med. Chem. Commun*. 2011;2(6):505-508.
<https://doi.org/10.1039/c1md00014d>
106. Paecharoenchai O., Niyomtham N., Apirakaramwong A., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Yingyongnarongkul B.-E., Opanasopit P. Structure relationship of cationic lipids on gene transfection mediated by cationic liposomes. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(4):1302-1308.
<https://doi.org/10.1208/s12249-012-9857-5>
107. Paecharoenchai O., Niyomtham N., Ngawhirunpat T., Rojanarata T., Yingyongnarongkul B.-E., Opanasopit P. Cationic niosomes composed of spermine-based cationic lipids mediate high gene transfection efficiency. *J. Drug Target*. 2012;20(9):783-792.
<https://doi.org/10.3109/1061186x.2012.716846>
108. Metwally A.A., Reelfs O., Pourzand C., Blagbrough I.S. Efficient silencing of EGFP reporter gene with siRNA delivered by asymmetrical N^4, N^9 -diacyl spermines. *Mol. Pharmaceutics*. 2012;9(7):1862-1876.
<https://doi.org/10.1021/mp200429n>
109. Metwally A.A., Pourzand C., Blagbrough I.S. Efficient gene silencing by self-assembled complexes of siRNA and symmetrical fatty acid amides of spermine. *Pharmaceutics*. 2011;3(2):125-140.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3020125>
110. Niyomtham N., Apiratikul N., Suksen K., Opanasopit P., Yingyongnarongkul B.-E. Synthesis and *in vitro* transfection efficiency of spermine-based cationic lipids with different central core structures and lipophilic tails. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2015;25:496-503.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.043>
111. Niyomtham N., Apiratikul N., Chanchang K., Opanasopit P., Yingyongnarongkul B.-E. Synergistic effect of cationic lipids with different polarheads, central core structures and hydrophobic tails on gene transfection efficiency. *Biol. Pharm. Bull*. 2014;37(9):1534-1542.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00349>

Об авторах:

Михеев Алексей Александрович, научный сотрудник 4-го научно-исследовательского отдела Федерального государственного унитарного предприятия «Научный Центр «Сигнал» (107014, Россия, Москва, ул. Большая Оленья, д. 8). E-mail: aa-mixeev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9466-0824>

Шмандель Елена Васильевна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: elena_shmendel@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3727-4905>

Жестовская Елизавета Сергеевна, научный сотрудник 1-го научно-аналитического отдела Федерального государственного унитарного предприятия «Научный Центр «Сигнал» (107014, Россия, Москва, ул. Большая Оленья, д. 8). E-mail: zhestovskaya@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1297-8562>

Назаров Георгий Валерьевич, доктор химических наук, главный научный сотрудник Федерального государственного унитарного предприятия «Научный центр» Сигнал» (107014, Россия, Москва, ул. Большая Оленья, д. 8). E-mail: denis-1000@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8805-6460>

Маслов Михаил Александрович, доктор химических наук, директор Института тонких химических технологий, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: mamaslov@mail.ru. Scopus Author ID 7003427092, <https://orcid.org/0000-0002-5372-1325>

About the authors:

Aleksey A. Mikheev, Researcher, The 4th Research Department, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Center “Signal” (8, Bolshaya Olenya ul., Moscow, 107014, Russia). E-mail: aa-mixeev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9466-0824>

Elena V. Shmendel, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, “MIREA – Russian Technological University” (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: elena_shmendel@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3727-4905>

Elizaveta S. Zhestovskaya, Researcher, The 1th Research and Analytical Department, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Center “Signal” (8, Bolshaya Olenya ul., Moscow, 107014, Russia). E-mail: zhestovskayae@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1297-8562>

Georgy V. Nazarov, Dr. of Sci. (Chemistry), Chief Researcher, Federal State Unitary Enterprise “Scientific Center “Signal” (8, Bolshaya Olenya ul., Moscow, 107014, Russia). E-mail: denis-1000@list.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8805-6460>

Mikhail A. Maslov, Dr. of Sci. (Chemistry), Director of the Institute of Fine Chemical Technologies, Professor at the N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, “MIREA – Russian Technological University” (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: mamaslov@mail.ru. Scopus Author ID 7003427092, <https://orcid.org/0000-0002-5372-1325>

Поступила: 23.12.2019; Получена после доработки: 31.01.2020; Принята к опубликованию: 10.02.2020.

Submitted: December 23, 2019; Reviewed: January 31, 2020; Accepted: February 10, 2020.

Термодинамические свойства L-ментола в кристаллическом и газообразном состояниях

А.В. Блохин[@], Я.Н. Юркштович

Белорусский государственный университет, Минск, 220006 Беларусь

[@] Автор для переписки, e-mail: blokhin@bsu.by

Цели. Ментол при местном воздействии, употреблении в пищу или вдыхании вызывает ощущение охлаждения и снижает нервную активность, что объясняет его широкое применение в качестве отдушки и вкусовой добавки в пищевой и табачной промышленности, косметике, а также в качестве мягкого анестетика и антисептика в стоматологии. Цель работы заключалась в комплексном термодинамическом исследовании L-ментола в кристаллическом и газообразном состояниях.

Методы. Методом бомбовой калориметрии сгорания была определена энергия сгорания L-ментола в кристаллическом состоянии. Методом адиабатической калориметрии была получена температурная зависимость теплоемкости L-ментола в интервале 5–370 К и найдены его параметры плавления. Квантово-химические вычисления производились на выделенной виртуальной машине в облачном сервисе Google Cloud Platform с использованием 8 вычислительных ядер Intel Xeon Scalable Processor (Skylake) с тактовой частотой 2.0 ГГц (до 2.7 ГГц при пиковой нагрузке) и 8 ГБ оперативной памяти.

Результаты. Были определены энергия и энтальпия сгорания L-ментола в кристаллическом состоянии. С использованием величины стандартной энтальпии сублимации был выполнен расчет стандартной энтальпии образования L-ментола в газообразном состоянии. На основании сглаженных значений теплоемкости и параметров плавления получены стандартные термодинамические функции (приведенная энтальпия, энтропия и приведенная энергия Гиббса) L-ментола в кристаллическом и жидком состояниях. Обоснована группа изодесмических реакций для *ab initio* расчета энтальпии образования газообразного L-ментола, и с использованием композитного квантово-химического метода Gaussian 4 вычислены электронная энергия и частоты нормальных колебаний молекул-участников этих реакций. В рамках модели электростатического потенциала по расширенному уравнению Политцера рассчитана энтальпия сублимации L-ментола.

Выводы. Впервые было проведено комплексное термодинамическое исследование L-ментола в различных агрегатных состояниях. Величины, рассчитанные с помощью полуэмпирических методов, согласуются в пределах погрешностей с опытными величинами, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Ключевые слова: L-ментол, термодинамические свойства, калориметрия, теплоемкость, энтальпия образования, параметры фазовых переходов, квантово-химические расчеты.

Для цитирования: Блохин А.В., Юркштович Я.Н. Термодинамические свойства L-ментола в кристаллическом и газообразном состояниях. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):28-36. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-28-36>

Thermodynamic properties of L-menthol in crystalline and gaseous states

Andrey V. Blokhin[@], Yana N. Yurkshtovich

Belarusian State University, Minsk, 220006 Belarus

[@]Corresponding author, e-mail: blokhin@bsu.by

Objectives. Menthol causes a cooling sensation and reduces the nerve activity when it is applied locally, ingested, or inhaled. This feature explains its extensive use as both an aromatizer and a flavoring agent in food manufacturing, tobacco industry, cosmetics production, as well as a mild anesthetic and antiseptic in dentistry. This work aimed to perform a comprehensive thermodynamic study of L-menthol in both crystalline and gaseous states.

Methods. To determine the combustion energy of L-menthol in the crystalline state, combustion bomb calorimetry was used. The temperature dependence of L-menthol's heat capacity in the range of 5–370 K and the melting (fusion) parameters were determined using adiabatic calorimetry. Quantum chemical calculations were performed on a standalone virtual machine in the Google Cloud Platform using an eight-core Intel Xeon Scalable Processor (Skylake) with a 2.0 GHz (up to 2.7 GHz at peak load) clock frequency and 8 GB RAM.

Results. The energy and enthalpy of L-menthol combustion in the crystalline state were determined, and the standard enthalpy of L-menthol formation in the gaseous state was calculated using the standard enthalpy of sublimation. The standard thermodynamic functions (reduced enthalpy, entropy, and reduced Gibbs energy) of L-menthol in both crystalline and liquid states were obtained based on the smoothed values of heat capacity and melting parameters. The group of isodesmic reactions for the *ab initio* calculation of the enthalpy of formation for gaseous L-menthol was substantiated. Electronic energy and frequencies of normal modes of the molecules involved in these reactions were calculated using the Gaussian 4 composite quantum chemical method. Further, the sublimation enthalpy of L-menthol was calculated using the extended Politzer equation according to the electrostatic potential model.

Conclusions. The first comprehensive thermodynamic study of L-menthol in various states of aggregation was performed, and the values calculated using semiempirical methods were consistent with the experimental values within error limits, which confirms the reliability of the results.

Keywords: L-menthol, thermodynamic properties, calorimetry, heat capacity, enthalpy of formation, phase transition parameters, quantum chemical calculations.

For citation: Blokhin A.V., Yurkshtovich Ya.N. Thermodynamic properties of L-menthol in crystalline and gaseous states. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):28-36 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-28-36>

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития физической химии одной из наиболее актуальных задач является поиск и разработка методов расчета свойств вещества на основе структурных данных молекулы. Возможность *ab initio* расчета свойств веществ позволяет перейти к направленному синтезу соединений, что существенно сокращает время и затраты, выделенные на проведение исследований.

Значения термодинамических свойств веществ используются для расчета тепловых характеристик реакций и ряда технологических параметров, что актуализирует их определение для как можно большего числа веществ.

Ментол при местном воздействии, употреблении в пищу или вдыхании вызывает ощущение

охлаждения и снижает нервную активность, что объясняет его широкое применение в качестве отдушки и вкусовой добавки в пищевой и табачной промышленности, косметике, а также в качестве мягкого анестетика и антисептика в стоматологии [1].

Методом бомбовой калориметрии сгорания была определена стандартная энтальпия сгорания L-ментола в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ K, на основании которой были рассчитаны стандартные энтальпии образования кристаллического и газообразного вещества при данной температуре. Методом адиабатической калориметрии была исследована температурная зависимость теплоемкости L-ментола в кристаллическом и жидком состоянии, и были найдены температура и энтальпия его плавления. На основании сплаженных значений теплоемкости и параметров плавления были вычислены стандартные

термодинамические функции L-ментола в температурном интервале 5–370 К.

Стандартная энтальпия образования L-ментола в газообразном состоянии была рассчитана с использованием композитного метода Gaussian 4 [2], а его энтальпия сублимации была определена в рамках модели электростатического потенциала. Рассчитанные значения энтальпий образования и сублимации согласуются с экспериментальными величинами в пределах совместной погрешности их определения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый образец L-ментола был предоставлен РУП «Белфармация», Беларусь. Его чистота (содержание L-ментола в образце), по данным газожидкостной хроматографии, составила не менее 99.98 масс. %. Чистота образца 99.73 ± 0.02 мол. % и температура плавления L-ментола $T_{\text{fus}} = 315.60 \pm 0.02$ К были определены методом фракционного плавления в двух сериях опытов в адиабатическом калориметре. Опытные данные были аппроксимированы с использованием МНК линейным уравнением:

$$T = T_{\text{fus}} - \frac{RT_{\text{fus}}^2(1-x)}{\Delta_{\text{fus}}H_m} \frac{1}{f}, \quad (1)$$

где $(1-x)$ – мольная доля примесей в исходном образце; f – равновесная доля расплава при температуре T , равная отношению теплоты, уже затраченной на плавление образца, к общей теплоте плавления вещества; $\Delta_{\text{fus}}H_m$ ($\text{Дж} \times \text{моль}^{-1}$) – энтальпия плавления вещества при T_{fus} .

Зависимость равновесной температуры от величины, обратной доле расплава, представлена на рис. 1.

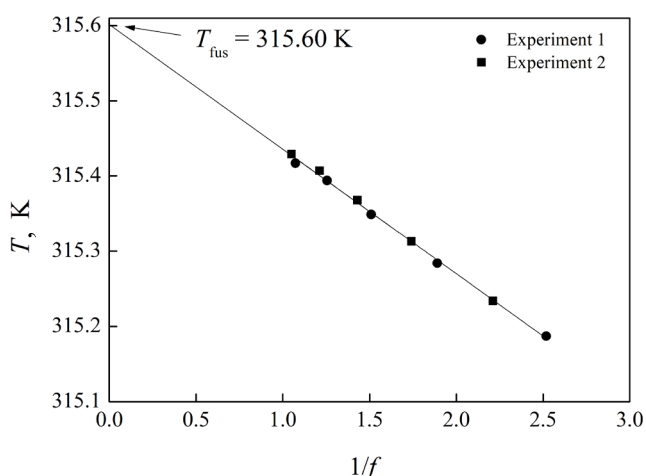


Рис. 1. Результаты опытов по фракционному плавлению образца L-ментола.

Fig. 1. Experimental results for the fractional melting of the L-menthol sample.

Энтальпия сгорания L-ментола была определена в автоматическом калориметре сгорания с изотермической оболочкой и стационарной самоуплотняющейся бомбой (объемом 320 см^3) [3, 4]. Изменение температуры в ходе опыта фиксировалось при помощи платинового термометра сопротивления ($R = 500 \text{ Ом}$). Перед спрессовыванием в таблетки ментол сушился в эксикаторе над пятиокисью фосфора. Операции по подготовке вещества к сжиганию в калориметре проводились на воздухе. Ментол в виде спрессованных таблеток помещался на платиновую проволоку ($d = 0.05 \text{ мм}$). В калориметрическую бомбу до начала опыта добавлялся 1 мл дистиллированной воды для насыщения системы водяным паром. Реакция проводилась в атмосфере кислорода при давлении $\sim 30 \text{ атм}$ и инициировалась электрическим током.

Для введения поправки на теплоту окисления азота, являющегося примесью в кислороде, конденсат, образовавшийся в бомбе, количественно переносился в химический стакан и оттитровывался 0.1 М раствором NaOH .

Все данные считывались с калориметра при помощи персонального компьютера. Начальный и конечный периоды составили 20 отсчетов, а главный – 25 (интервал между отсчетами 30 с). Входные параметры для расчета энергии сгорания ментола приведены в табл. 1. Расчет энергии сгорания производился с учетом поправок Уошборна [5].

Таблица 1. Входные данные для расчета энергии сгорания L-ментола
Table 1. Input data for calculating the combustion energy of L-menthol

	Свойство Parameter	Значение Value
1	Плотность, $\text{г} \times \text{см}^{-3}$ Density, $\text{g} \times \text{см}^{-3}$	0.946
2	Теплоемкость, $\text{Дж} \times \text{г}^{-1} \times \text{К}^{-1}$ Heat capacity, $\text{J} \times \text{г}^{-1} \times \text{К}^{-1}$	1.60045
3	$(\partial U / \partial P)_T$, $\text{Дж} \times \text{МПа}^{-1} \times \text{г}^{-1}$ $(\partial U / \partial P)_T$, $\text{J} \times \text{МПа}^{-1} \times \text{г}^{-1}$	–0.106
4	Теплота испарения платиновой проволоки, $\text{Дж} \times \text{г}^{-1}$ Heat of vaporization of platinum wire, $\text{J} \times \text{г}^{-1}$	–420

Измерение теплоемкостей кристаллического и жидкого L-ментола в интервале 5–70 К и определение параметров его плавления было выполнено в автоматизированном вакуумном адиабатическом калориметре ТАУ-10 (Термис, Москва, Россия), описанном ранее [4, 6]. Температура измерялась железо-родиевым термометром сопротивления ($R = 50 \text{ Ом}$), размещенным на внутренней поверхности адиабатического экрана. Адиабатические условия в калориметре поддерживались с помощью дифференциальной термопары

(медь + 0.1% железо)/хромель и двух нагревателей: основного и дополнительного для устранения градиентов температур по длине адиабатической оболочки. Управление нагревателями и определение видимой энергии, измерение температуры и расчет теплоемкостей в калориметрическом опыте осуществлялись с помощью автоматического блока управления АК-6.25.

Образец вещества помещался на воздухе в контейнер объемом $\sim 1.0 \text{ см}^3$ на 4/5 его объема. После загрузки образца проводилась дегазация контейнера с образцом в вакууме в течение 30 минут. Для обеспечения быстрого установления теплового равновесия при проведении калориметрических измерений после дегазации контейнер заполнялся гелием при давлении 10 кПа, после чего он герметично закрывался бронзовой крышкой. В качестве уплотнителя использовалось индиевое кольцо. Взвешивание контейнера с образцом проводилось на весах Mettler-Toledo AG245 с максимальной погрешностью $\pm 5 \times 10^{-5} \text{ г}$. Герметичность контейнера контролировалась путем нескольких циклов выдерживания контейнера на воздухе и в вакууме до постоянной массы. В температурном интервале 80–370 К в качестве хладагента использовался жидкий азот, а в температурном интервале 5–100 К – жидкий гелий. Погрешность измерения теплоемкости в адиабатическом калориметре не превышает $\pm 0.4\%$ в интервале 20–370 К, $\pm 1\%$ в интервале 10–20 К и $\pm 2\%$ в области 5–10 К. Вклад теплоемкости образца в суммарную теплоемкость заполненной калориметрической ампулы составлял не менее 45%.

Энтальпия образования L-ментола в газообразном состоянии была вычислена с использованием композитного квантово-химического метода Gaussian 4. Расчет полных энергий молекул и частот нормальных колебаний был выполнен в программе GAUSSIAN 09. Вычисления производились на выделенной виртуальной машине в облачном сервисе Google Cloud Platform с использованием 8 вычислительных ядер Intel Xeon Scalable Processor (Skylake) с тактовой частотой 2.0 ГГц (до 2.7 ГГц при пиковой нагрузке) и 8 ГБ оперативной памяти.

Для расчета энтальпии сублимации L-ментола было использовано расширенное уравнение Политцера, при этом необходимые молекулярные параметры вещества были получены с использованием пакета Multiwfn 3.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартные энергия и энтальпия сгорания L-ментола в кристаллическом состоянии по результатам серии из шести опытов при $T = 298.15 \text{ К}$ составили соответственно:

$$\Delta_c U_{298}^\circ = -(6304.4 \pm 1.3) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1},$$

$$\Delta_c H_{298}^\circ = -(3615.6 \pm 1.3) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}.$$

Стандартная энтальпия образования ментола в кристаллическом состоянии равна:

$$\Delta_f H_{298}^\circ(\text{кр}) = -(477.8 \pm 1.9) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}.$$

Стандартная энтальпия образования ментола в газообразном состоянии при $T = 298.15 \text{ К}$ с учетом рекомендованного значения энтальпии сублимации $\Delta_{\text{sub}} H^\circ = (84.4 \pm 1.7) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}$ [7] равна:

$$\Delta_f H_{298}^\circ(\text{г}) = -(393.4 \pm 2.5) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}.$$

Температурная зависимость теплоемкости L-ментола в конденсированном состоянии в интервале 5–370 К при давлении насыщенного пара представлена на рис. 2. Для расчета значений молярных теплоемкостей использованы значения относительных атомных масс, рекомендованные ИЮПАК [8].

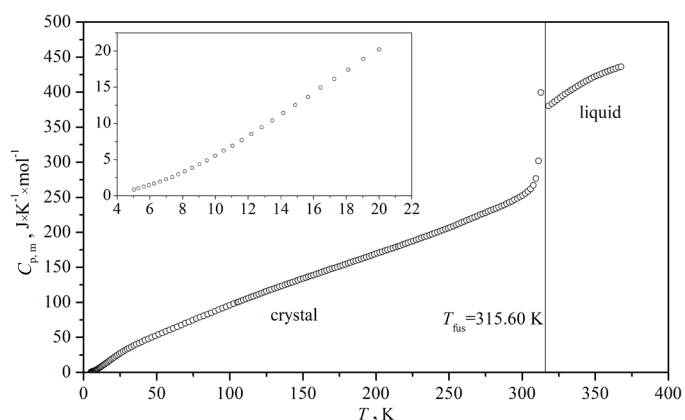


Рис. 2. Температурная зависимость теплоемкости L-ментола в интервале 5–370 К.

Fig. 2. Dependence of the heat capacity of L-menthol on temperature in the range of 5–370 K.

Энтальпия и энтропия плавления L-ментола, определенные по результатам серии из 4 опытов, при $T_{\text{fus}} = 315.60 \text{ К}$ равны соответственно:

$$\Delta_{\text{fus}} H_m^\circ = (13.47 \pm 0.06) \text{ Дж} \times \text{моль}^{-1} \times \text{К}^{-1} \text{ и}$$

$$\Delta_{\text{fus}} S_m^\circ = (42.68 \pm 0.19) \text{ Дж} \times \text{моль}^{-1} \times \text{К}^{-1}.$$

Сглаженные значения теплоемкости и стандартные термодинамические функции L-ментола в конденсированном состоянии в интервале 5–370 К приведены в табл. 2 и представлены на рис. 3–6.

Расчет энтальпии образования ментола в газообразном состоянии был выполнен по методу изодесмических реакций (реакций, в которых до и после сохраняется одинаковое число связей одного типа). Ментол является нежесткой молекулой с достаточно большим числом волчков, поэтому в составленных газофазных изодесмических реакциях исходные реагенты также обладают достаточным числом вращательных степеней свободы.

Таблица 2. Стандартные термодинамические функции L-ментола в температурном интервале 5–370 K
 Table 2. Standard thermodynamic functions of L-menthol in the temperature range of 5–370 K

T, K	$C_{p,m}^\circ$	$\Delta_0^T H_m^\circ / T$	$\Delta_0^T S_m^\circ$	$-\Delta_0^T G_m^\circ / T$
	Дж×моль ⁻¹ ×K ⁻¹ J×mol ⁻¹ ×K ⁻¹			
	Кристалл Crystal			
5	0.858±0.017	0.2148±0.0043	0.2864±0.0057	0.0716±0.0014
25	27.36±0.30	10.49±0.15	15.64±0.23	5.151±0.073
50	53.14±0.21	25.84±0.19	43.18±0.40	17.34±0.14
100	95.95±0.38	50.28±0.24	93.27±0.60	42.98±0.24
150	134.0±0.5	72.00±0.32	139.5±0.8	67.55±0.34
200	169.3±0.7	91.90±0.39	182.9±1.0	91.02±0.43
250	206.5±0.8	111.0±0.5	224.6±1.1	113.6±0.5
298.15	250.1±1.0	129.8±0.5	264.6±1.3	134.7±0.6
300	252.3±1.0	130.6±0.5	266.1±1.3	135.5±0.6
315.60	272.3±1.1	137.1±0.6	279.4±1.3	142.3±0.6
Жидкость Liquid				
315.60	376.1±1.5	179.8±0.7	322.1±1.5	142.3±0.6
350	422.3±1.7	201.5±0.8	363.5±1.7	162.0±0.7
370	437.0±1.7	213.9±0.9	387.5±1.8	173.6±0.8

Экспериментальные значения энтальпий образования участников изодесмических реакций, электронная энергия молекул, поправки на нулевые колебания и температурная поправка приведены в табл. 3.

Значения стандартных энтальпий изодесмических реакций и соответствующих им стандартных энтальпий образования газообразного L-ментола приведены в табл. 4.

Рассчитанное с использованием квантово-химического композитного метода Gaussian 4 значение энтальпии образования ментола адекватно экспериментальной величине. Хорошая сходимость расчетного значения с опытной величиной объясняется качественным подбором группы изодесмических реакций, в которых учитывается энергия внутреннего вращения молекулы ментола за счет включения в изодесмические реакции алканов общей формулой C_nH_{2n+2} с большим числом волчков внутреннего вращения. Полученный результат расчетов можно считать химически точным, поскольку отклонение от экспериментальной величины не превышает 4 кДж×моль⁻¹.

Оптимизация геометрии молекулы L-ментола была выполнена в рамках расчетов его энтальпии образования в газообразном состоянии с использованием метода Gaussian 4. Оптимизированная структура наиболее устойчивого конформера L-ментола представлена на рис. 7.

Расширенное уравнение Политцера, включающее меру локальной полярности, имеет вид [16]:

$$\Delta_{\text{sub}} H = a(SA)^2 + b\sqrt{\sigma_{\text{tot}}^2}v + c\Pi + d, \quad (2)$$

где SA – площадь молекулярной поверхности; v – мера баланса между положительным и отрицательными экстремумами на поверхности молекулы; σ_{tot}^2 – мера изменчивости потенциала на молекулярной поверхности; Π – мера локальной полярности.

Коэффициенты a , b , c и d подбираются путем минимизации отклонения от набора экспериментальных значений энтальпий сублимации. В работе [16] получены следующие значения коэффициентов: $a = 0.0002606$ ккал×моль⁻¹×Å⁻⁴; $b = 1.8247560$; $c = 0.3475950$; $d = -0.8151050$ ккал×моль⁻¹.

Молекулярные параметры L-ментола и его энтальпия сублимации, рассчитанная по уравнению (2), представлены в табл. 5. Погрешность расчетного значения энтальпии сублимации принята равной 3%. Доверительные интервалы рассчитанной и рекомендованной [7] величин энтальпии сублимации L-ментола перекрываются, что свидетельствует о надежности использованного метода.

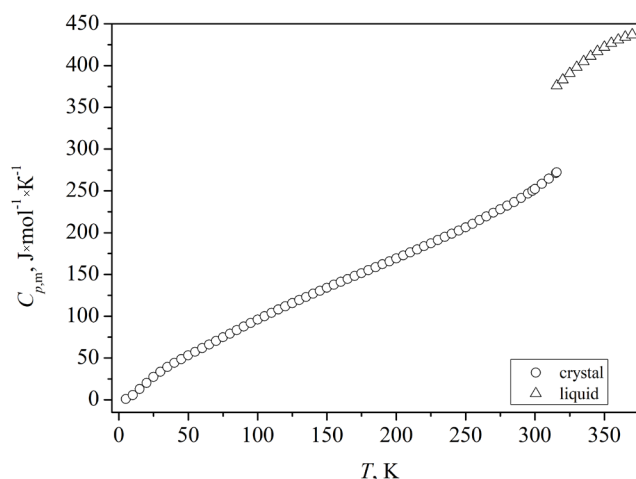


Рис. 3. Температурная зависимость сглаженной теплоемкости L-ментола.

Fig. 3. Dependence of the smoothed heat capacity of L-menthol on temperature.

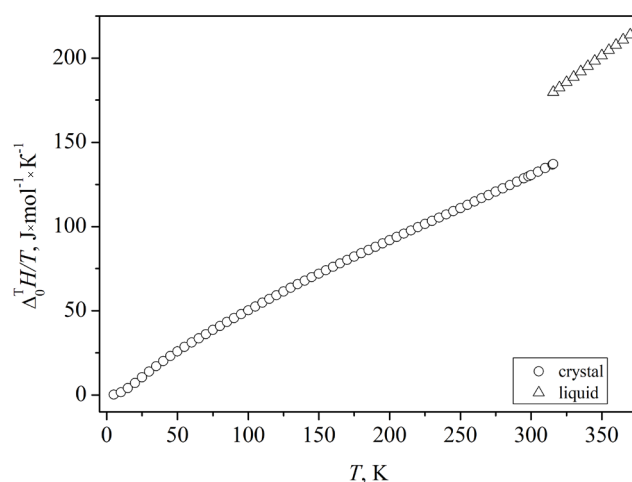


Рис. 4. Температурная зависимость приведенной энтальпии L-ментола.

Fig. 4. Dependence of the specific enthalpy of L-menthol on temperature.

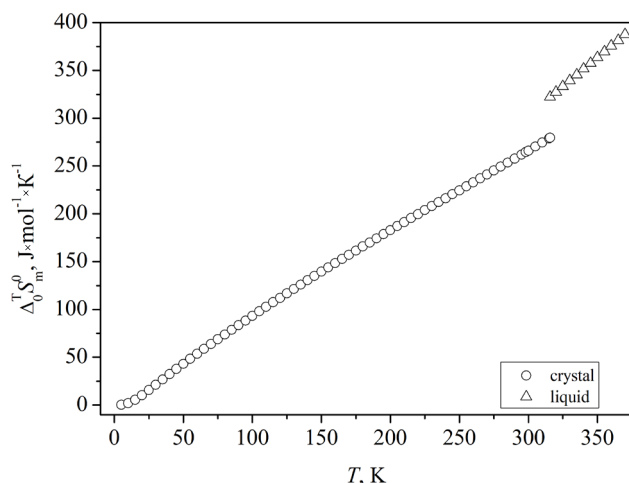


Рис. 5. Температурная зависимость энтропии L-ментола.

Fig. 5. Dependence of the entropy of L-menthol on temperature.

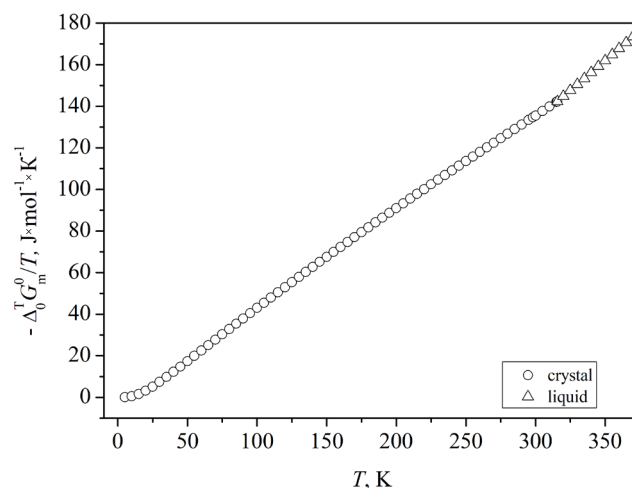


Рис. 6. Температурная зависимость приведенной энергии Гиббса L-ментола.

Fig. 6. Dependence of the specific Gibbs energy of L-menthol on temperature.

Таблица 3. Данные для расчета энтальпии образования L-ментола в газообразном состоянии по методу изодесмических реакций

Table 3. Data for calculating the enthalpy of formation of L-menthol in a gaseous state using isodesmic reactions

	Вещество Compound	$\Delta_f H_{298, экп}^\circ$, кДж×моль ⁻¹ $\Delta_f H_{298, exp}^\circ$, кДж×моль ⁻¹	E_c , Хартри E_c , hartree	ZPVE*, Хартри ZPVE*, hartree	ΔH_0^{298} , кДж×моль ⁻¹ ΔH_0^{298} , кДж×моль ⁻¹
a	Метан Methane	$-(74.6 \pm 0.3)$ [9]	-40.50941 [10]	0.044115	10.018
b	3-Метил-1-бутанол 3-Methyl-1-butanol	$-(301.3 \pm 1.5)$ [11]	-272.93124	0.162327	23.904
c	2-Бутанол 2-Butanol	$-(293.0 \pm 1.5)$ [12]	-233.63117	0.134104	20.533

Таблица 3. Окончание
Table 3. Continued

	Вещество Compound	$\Delta_f H_{298, \text{эксп}}^\circ$, кДж×моль ⁻¹ $\Delta_f H_{298, \text{exp}}^\circ$, kJ×mol ⁻¹	E_e , Хартри E_e , hartree	ZPVE*, Хартри ZPVE*, hartree	ΔH_0^{298} , кДж×моль ⁻¹ ΔH_0^{298} , kJ×mol ⁻¹
d	Этан Ethane	-(84.0±0.4) [9]	-79.81155	0.073442	11.677
e	1-Пропанол 1-Propanol	-(257.3±0.4) [11]	-194.31848	0.106664	17.252
f	Изобутан Isobutane	-(134.3±0.6) [13]	-158.42628 [10]	0.129264	11.672
g	2,3-Диметилбутан 2,3-Dimethylbutane	-(177.8±1.0) [12]	-237.038739	0.184983	24.679
h	Циклопентан Cyclopentane	-(77.24±0.75) [15]	-196.51630 [10]	0.138268	16.273
i	2-Метилгептан 2-Methylheptane	-(215.5±1.3) [14]	-315.65058	0.241232	31.942
j	2,3-Диметилпентан 2,3-Dimethylpentane	-(199.2±1.3) [14]	-276.34322	0.213000	28.451
k	Этанол Ethanol	-(234.7±0.3) [11]	-155.01281	0.078591	13.879
l	2-Метилбутан 2-Methylbutane	-(154.5±0.84) [14]	-197.73172	0.157301	21.210
m	2-Метилгексан 2-Methylhexane	-(195.0±1.3) [14]	-276.34430	0.213253	28.367
n	(-)-Ментол (-)-Menthol	-(393.4±2.5)	-468.26965	0.282084	35.712

* значения приведены с учетом масштабирования, $SF = 0.9854$.* values are subject to scaling, $SF = 0.9854$.

Таблица 4. Стандартные энтальпии изодесмических реакций и стандартные энтальпии образования L-ментола в газообразном состоянии

Table 4. Standard enthalpies of isodesmic reactions and standard enthalpies of formation of L-menthol in a gaseous state

	Изодесмическая реакция Isodesmic reaction	$\Delta_r H_{298, \text{эксп}}^\circ$, кДж×моль ⁻¹ $\Delta_r H_{298, \text{exp}}^\circ$, kJ×mol ⁻¹	$\Delta_f H_{298}^\circ$, кДж×моль ⁻¹ $\Delta_f H_{298}^\circ$, kJ×mol ⁻¹
1	$h + f + e = n + 2a$	-71.6	-(391.2±1.2)
2	$b + g + d = n + 3a$	-54.0	-(393.3±2.1)
3	$h + b + d = n + 2a$	-83.0	-(396.4±1.8)
4	$b + j = n + 2a$	-46.5	-(397.8±2.1)
5	$c + j + d = n + 3a$	-42.3	-(394.7±2.2)
6	$b + i = n + d + a$	-31.8	-(390.0±2.0)
7	$l + g + k = n + 3a$	-49.3	-(392.5±1.6)
8	$m + b = n + 2a$	-44.3	-(391.4±2.1)

$$\langle \Delta_f H_{298}^\circ \rangle = -(393.4 \pm 1.9) \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}$$

$$\langle \Delta_f H_{298}^\circ \rangle = -(393.4 \pm 1.9) \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$$

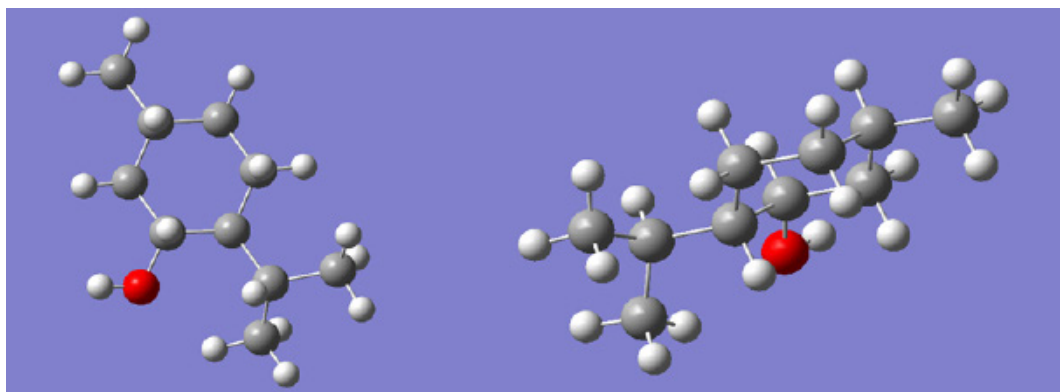


Рис. 7. Структура наиболее устойчивого конформера L-ментола (DFT, B3LYP, 6-311G (2df, p)).

Fig. 7. Structure of the most stable conformer of L-menthol (DFT, B3LYP, 6-311G (2df, p)).

Таблица 5. Параметры молекулы и рассчитанная по уравнению Политцера энтальпия сублимации L-ментола

Table 5. Molecular parameters and enthalpy of sublimation of L-menthol calculated using the Politzer equation

$SA, \text{\AA}^2$	$\sigma_{tot}^2 \times v, (\text{ккал} \times \text{моль}^{-1})^2$ $\sigma_{tot}^2 \times v, (\text{kcal} \times \text{mol}^{-1})^2$	$\Pi, \text{ккал} \times \text{моль}^{-1}$ $\Pi, \text{kcal} \times \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{sub} H, \text{ккал} \times \text{моль}^{-1}$ $\Delta_{sub} H, \text{kcal} \times \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{sub} H, \text{кДж} \times \text{моль}^{-1}$ $\Delta_{sub} H, \text{kJ} \times \text{mol}^{-1}$	$\Delta_{sub} H(\text{эксп}), \text{кДж} \times \text{моль}^{-1}$ $\Delta_{sub} H(\text{exp}), \text{kJ} \times \text{mol}^{-1}$
214.6	17.05	5.510	20.6±0.6	86.3±2.6	84.4±1.7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом бомбовой калориметрии сгорания определена стандартная энергия сгорания кристаллического L-ментола, на основании которой вычислены стандартные энтальпии образования вещества в кристаллическом и газообразном состояниях. Методом низкотемпературной адиабатической калориметрии измерены теплоемкости L-ментола в температурном интервале 5–370 К и определены термодинамические параметры его плавления. Рассчитаны стандартные термодинамические функции (приведенная энтальпия, энтропия и приведенная энергия Гиббса) L-ментола в кристаллическом и жидком состояниях. С использованием композитного квантово-химического метода Gaussian 4 и среды GAUSSIAN 09

произведена оптимизация геометрии, рассчитаны частоты нормальных колебаний, электронная энергия и поправка на нулевые колебания для молекулы L-ментола; по методу изодесмических реакций рассчитана его энтальпия образования в газообразном состоянии. В рамках модели электростатического потенциала с использованием пакета Multiwfn 3.7 вычислена энтальпия сублимации вещества. Рассчитанные величины энтальпии образования газообразного вещества и энтальпии сублимации L-ментола согласуются в пределах погрешностей с опытными величинами, что подтверждает надежность использованных полуэмпирических методов определения термодинамических параметров органических веществ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eccles R. Menthol and Related Cooling Compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994;46(8):618-630. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1994.tb03871.x>
2. Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K. Gaussian-4 theory. *J. Chem. Phys.* 2007;126(8):84108. <https://doi.org/10.1063/1.2436888>
3. Kabo G.J., Blokhin A.V., Kabo A.G. Investigation of thermodynamic properties of organic substances. Chemical problems of the development of new materials and technologies: Сб. ст. Вып. 1, под. ред. О.А. Ивашкевича. Мн.: БГУ, 2003. С. 176–192.
4. Blokhin A.V., Kabo G.J., Paulechka Y.U. Thermodynamic properties of $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$ in the condensed state. *J. Chem. Eng. Data.* 2006;51(4):1377-1388. <https://doi.org/10.1021/je060094d>

REFERENCES

1. Eccles R. Menthol and Related Cooling Compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994;46(8):618-630. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1994.tb03871.x>
2. Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K. Gaussian-4 theory. *J. Chem. Phys.* 2007;126(8):84108. <https://doi.org/10.1063/1.2436888>
3. Kabo G.J., Blokhin A.V., Kabo A.G. Investigation of thermodynamic properties of organic substances. In: Ivashkevich O.V. (Ed.) Chemical problems of the development of new materials and technologies. Iss.1. Minsk: BGU; 2003. P. 176–192.
4. Blokhin A.V., Kabo G.J., Paulechka Y.U. Thermodynamic Properties of $[\text{C}_6\text{mim}][\text{NTf}_2]$ in the Condensed State. *J. Chem. Eng. Data.* 2006;51(4):1377-1388. <https://doi.org/10.1021/je060094d>

5. Washburn E.W. Standard states for bomb calorimetry. *J. Res. Nat. Bur. Standards.* 1933;10:525-558.
6. Kabo G.J., Blokhin A.V., Paulechka E., Roganov G.N., Frenkel M., Yursha I.A., Diky V., Zaitsau D., Bazyleva A., Simirsky V.V., Karpushenkava L.S., Sevruck V.M. Thermodynamic properties of organic substances: Experiment, modeling, and technological applications. *J. Chem. Thermodynamics.* 2019;131:225-246. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.10.025>
7. Štejfa V., Bazyleva A., Blokhin A.V. Polymorphism and thermophysical properties of L- and DL-menthol. *J. Chem. Thermodynamics.* 2019;131:524-543. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.004>
8. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A.D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S.J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>
9. Manion J.A. Evaluated Enthalpies of Formation of the Stable Closed-Shell C1 and C2 Chlorinated Hydrocarbons. *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 2002;31(1):123-127. <https://doi.org/10.1063/1.1420703>
10. EPAPS document no. E-JCPSA6-126-310707, URL: http://ftp.aip.org/epaps/journ_chem_phys/E-JCPSA6-126-310707/ (дата обращения: 15.03.19).
11. Chao J., Rossini F.D. Heats of Combustion, Formation, and Isomerization of Nineteen Alkanols. *J. Chem. Eng. Data.* 1965;10(4):374-379. <https://doi.org/10.1021/jc60027a022>
12. Skinner H.A., Snelson A. The heats of combustion of the four isomeric butyl alcohols. *Trans. Faraday Soc.* 1960;56:1776-1783. <https://doi.org/10.1039/TF9605601776>
13. Pittam D.A., Pilcher G. Measurements of heats of combustion by flame calorimetry. Part 8. Methane, ethane, propane, *n*-butane and 2-methylpropane. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* 1972;68(0):2224-2229. <https://doi.org/10.1039/F19726802224>
14. Prosen E.J., Rossini F.D. Heats of combustion and formation of the paraffin hydrocarbons at 25 °C. *J. Res. NBS.* 1945;34:263-269.
15. Prosen E.J., Johnson W.H., Rossini F.D. Heats of formation and combustion of the normal alkylcyclopentanes and cyclohexanes and the increment per CH₂ group for several homologous series of hydrocarbons. *J. Res. NBS.* 1946;37:51-56.
16. Сунцова М.А. Прогнозирование энтальпий образования новых азотсодержащих высокоэнергетических соединений на основе квантово-химических расчетов: дис ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 2016. С. 101.
5. Washburn E.W. Standard states for bomb calorimetry. *J. Res. Nat. Bur. Standards.* 1933;10:525-558.
6. Kabo G.J., Blokhin A.V., Paulechka E., Roganov G.N., Frenkel M., Yursha I.A., Diky V., Zaitsau D., Bazyleva A., Simirsky V.V., Karpushenkava L.S., Sevruck V.M. Thermodynamic properties of organic substances: Experiment, modeling, and technological applications. *J. Chem. Thermodynamics.* 2019;131:225-246. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.10.025>
7. Štejfa V., Bazyleva A., Blokhin A.V. Polymorphism and thermophysical properties of L- and DL-menthol. *J. Chem. Thermodynamics.* 2019;131:524-543. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.11.004>
8. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A.D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (2019-) created by S.J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>
9. Manion J.A. Evaluated Enthalpies of Formation of the Stable Closed-Shell C1 and C2 Chlorinated Hydrocarbons. *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 2002;31(1):123-127. <https://doi.org/10.1063/1.1420703>
10. EPAPS document no. E-JCPSA6-126-310707, Available from: http://ftp.aip.org/epaps/journ_chem_phys/E-JCPSA6-126-310707/ (Accessed March 15, 2019).
11. Chao J., Rossini F.D. Heats of Combustion, Formation, and Isomerization of Nineteen Alkanols. *J. Chem. Eng. Data.* 1965;10(4):374-379. <https://doi.org/10.1021/jc60027a022>
12. Skinner H.A., Snelson A. The heats of combustion of the four isomeric butyl alcohols. *Trans. Faraday Soc.* 1960;56:1776-1783. <https://doi.org/10.1039/TF9605601776>
13. Pittam D.A., Pilcher G. Measurements of heats of combustion by flame calorimetry. Part 8. Methane, ethane, propane, *n*-butane and 2-methylpropane. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1.* 1972;68(0):2224-2229. <https://doi.org/10.1039/F19726802224>
14. Prosen E.J., Rossini F.D. Heats of combustion and formation of the paraffin hydrocarbons at 25 °C. *J. Res. NBS.* 1945;34:263-269.
15. Prosen E.J., Johnson W.H., Rossini F.D. Heats of formation and combustion of the normal alkylcyclopentanes and cyclohexanes and the increment per CH₂ group for several homologous series of hydrocarbons. *J. Res. NBS.* 1946;37:51-56.
16. Suntsova M.A. *Prognozirovanie ental'pii obrazo-vaniya novykh azotsoderzhashchikh vysokoenergeticheskikh soedinenii na osnove kvantovo-khimicheskikh raschetov: dis ... kand. khim. nauk.* (Prediction of the enthalpies of formation of new nitrogen-containing high-energy compounds based on quantum chemical calculations: Cand. dissertation). Moscow: MGU, 2016. P. 101 (in Russ.).

Об авторах:

Блохин Андрей Викторович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры физической химии Белорусского государственного университета (Беларусь, 220006, Минск, ул. Ленинградская, д. 14). E-mail: blokhin@bsu.by. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>

Юрскиевич Яна Николаевна, студентка кафедры физической химии Белорусского государственного университета (Беларусь, 220006, Минск, ул. Ленинградская, д. 14). E-mail: yanayursht@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8135-493X>

About the authors:

Andrey V. Blokhin, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Department of Physical Chemistry, Belarusian State University (14, Leningradskaya ul., Minsk, 220006, Belarus). E-mail: blokhin@bsu.by. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>

Yana N. Yurshtovich, Student, Department of Physical Chemistry, Belarusian State University (14, Leningradskaya ul., Minsk, 220006, Belarus). E-mail: yanayursht@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8135-493X>

Поступила: 27.11.2019; Получена после доработки: 03.12.2019; Принята к опубликованию 04.02.2020;
Submitted: November 27, 2019; Reviewed: December 03, 2019; Accepted: February 04, 2020.

Совершенствование технологии получения высоковязких масел с помощью эффективного перераспределения энергетических ресурсов

С.С. Родин[@], Ю.А. Зотов, В.Ю. Морошкин, Е.А. Федянов, Е.В. Шишкин

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400005 Россия

[@] Автор для переписки, e-mail: rodin.s2012@yandex.ru

Цели. Производство высоковязких масел, как и совершенствование технологии их получения, является перспективным направлением нефтепереработки. Способы выделения масляных фракций из нефти экстракционными методами характеризуются малоэффективным использованием энергоресурсов и, как следствие, удорожанием процесса, а также относительно большим количеством выбросов, негативно влияющих на окружающую среду. Так, в процессе типа Дуосол используется большое количество природного газа, применяемого в печах на блоках регенерации селективных растворителей, избыточную теплоту которого возможно рекуперировать, а на установках депарафинизации масел используется водяной пар, конденсат которого может быть загрязнен нефтепродуктом или кетон-ароматическим растворителем. Цель данной работы заключалась в поиске путей повышения эффективности технологии получения высоковязких масел с точки зрения энергоэффективности и экологической безопасности, а также в доказательстве целесообразности вариантов улучшения установок масляного производства расчетными методами.

Методы. Количество тепла, необходимое для технологических операций, осуществляемых на установках получения высоковязких масел, определяли тепловым расчетом. Этот расчет был проведен на основании данных, полученных на промышленном аналоге; на основании эмпирических зависимостей, а также литературных справочных данных. Общепринятыми способами рассчитаны величины теплосмостей и тепловых потоков установок селективной очистки Дуосол и депарафинизации. В основу тепловых расчетов положен принцип рекуперации тепла.

Результаты. На блоке регенерации растворителя установки Дуосол выявлен избыточный нагрев куба одной из ректификационных колонн, приводящий к перерасходу тепла. Это может приводить к загрязнению низкокипящего компонента перегонки (пропана) водой, которая является одним из компонентов кубовой смеси. Расчет показал, что для решения этой проблемы целесообразно разделение печи на две камеры и понижение температуры в кубе колонны. На блоке подготовки сырья установки депарафинизации используется водяной пар. Установлено, что количество тепла, уносимого дымовыми газами печей установки Дуосол, достаточно для обеспечения теплом блока подготовки сырья установки депарафинизации масел при полном исключении водяного пара из данной операции.

Выводы. Совершенствование технологии на установках Дуосол и депарафинизации, являющихся частью процесса получения высоковязких масел на нефтеперерабатывающих заводах, возможно путем эффективного перераспределения энергоресурсов.

Ключевые слова: Дуосол, базовые масла, энергоносители, депарафинизация, регенерация растворителя, водяной пар, дымовые газы, оптимизация производства.

Для цитирования: Родин С.С., Зотов Ю.Л., Морoshкин В.Ю., Федянов Е.А., Шишкин Е.В. Совершенствование технологии получения высоковязких масел с помощью эффективного перераспределения энергетических ресурсов. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):37-45. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-37-45>

Improvement of high-viscosity oil production technology via the effective redistribution of energy resources

Sergey S. Rodin[@], Yuri L. Zotov, Vladimir Yu. Moroshkin, Evgeny A. Fedyanov, Evgeny V. Shishkin

Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: rodin.s2012@yandex.ru

Objectives. The synthesis of high-viscosity oils is a fundamental aspect of oil refinement and contributes toward improvements in their production technologies. However, current methods of oil extraction are characterized by the inefficient use of energy resources. Therefore, refinement costs continue to increase. Furthermore, high production emissions affect the environment. For example, the Duosol-type process uses a large quantity of gas used in solvent recovery units in existing furnaces, and excess heat is wasted. Additionally, oil dewaxing plants use water steam, whose condensate can be contaminated with petroleum products or ketone-aromatic solvents. The purpose of this study was to identify ways of improving the efficiency of high-viscosity oil production technologies for energy efficiency and environmental safety as well as prove the feasibility of computational methods of oil production plants' improvement.

Methods. The heat quantity required for high-viscosity oil production is calculated using a thermal equation and data obtained from industrial equivalents, empirical dependencies, and reference data. The heat capacities and heat quantities of Duosol and dewaxing plants are calculated using conventional methods based on the heat recovery principle.

Results. At the solvent regeneration unit of a Duosol plant, excessive heating of the cube in one of the distillation columns was measured, leading to excessive heat consumption. This may result in contamination of the low boiling distillation component with water—one of the still bottom mixture components. Calculations show that the furnace should be divided into two chambers to lower the temperature of the column cube to help solve this problem. Water steam is currently used in the raw material preparation unit of the dewaxing plant. It has been found, however, that the quantity of heat carried away by the flue gases of the furnaces is sufficient to heat the raw material preparation unit of the oil dewaxing plant if water steam is completely excluded from this operation.

Conclusions. Technology improvement at Duosol and dewaxing plants, which are part of the process of obtaining high-viscosity oils at refineries, is possible through the effective redistribution of energy resources.

Keywords: Duosol, base oils, energy carriers, dewaxing, solvent regeneration, water steam, flue gases, production optimization.

For citation: Rodin S.S., Zotov Yu.L., Moroshkin V.Yu., Fedyanov E.A., Shishkin E.V. Improvement of high-viscosity oil production technology via the effective redistribution of energy resources. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):37-45 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-37-45>

ВВЕДЕНИЕ

Нефтеперерабатывающие заводы, являясь производителями энергоносителей, сами являются крупными потребителями энергоресурсов. В настоящее время одним из основных направлений повышения эффективности нефтеперерабатывающих заводов

как в России, так и за рубежом является более эффективное использование энергоресурсов [1]. Современной тенденцией в нефтепереработке является отказ от водяного пара в качестве тепло- и энергоносителя там, где это возможно [2]. Это связано с ужесточением экологических норм по выбросам и стокам – неизбежным отходам нефтепереработки. Производство

высоковязких масел является крупным потребителем энергоресурсов, что делает актуальной оптимизацию энергопотребления в этой сфере.

Высоковязкое масло представляет собой смесь базового масла, получаемого в процессе перегонки нефти и очистки масляной фракции, и присадок, создающих и улучшающих те или иные свойства готового продукта. Несмотря на постоянно расширяющийся рынок присадок для производства смазочных материалов [3], существуют и негативные аспекты использования подобных добавок к нефтепродуктам [4], поэтому улучшение технологии получения базовых масел является перспективной задачей.

Технология производства моторных, авиационных, цилиндровых, компрессорных, трансмиссионных и других видов масел представляет совокупность последовательных физических процессов выделения (основанных на процессе экстракции) из нефтяных фракций углеводородов, обладающих высокими индексами вязкости, улучшенными низкотемпературными свойствами и низкой коксуемостью. После вакуумной перегонки мазутов дистиллятные фракции проходят процессы селективной очистки и депарафинизации, а остаточные (гудрон) – процесс деасфальтизации, селективной очистки и депарафинизации.

Процесс Дуосол – комбинированный процесс выделения экстракцией из гудронов масляных фракций, которые после прохождения низкотемпературной сольвентной депарафинизации являются основой высоковязких (например, МС-20) и изоляционных (например, КМ-22) масел. Процесс Дуосол основан на использовании двух взаимно нерастворимых селективных растворителей, один из которых избирательно растворяет желательные компоненты сырья, а другой – нежелательные. Одним из растворителей в процессе Дуосол является пропан, обладающий деасфальтизирующими свойствами, а другим растворителем – смесь фенола и крезола, называемая Селекто. Таким образом, в процессе Дуосол сочетаются процессы деасфальтизации и селективной очистки, в результате чего получают рафинат (целевой продукт) и смесь экстракта и асфальта (побочный продукт) [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регенерацию растворителей из рафинатных и экстрактных растворов проводят последовательно в ректификационных колоннах. Процесс регенерации пропана из экстрактного раствора установки типа Дуосол проводится по технологической схеме, приведенной на рис. 1.

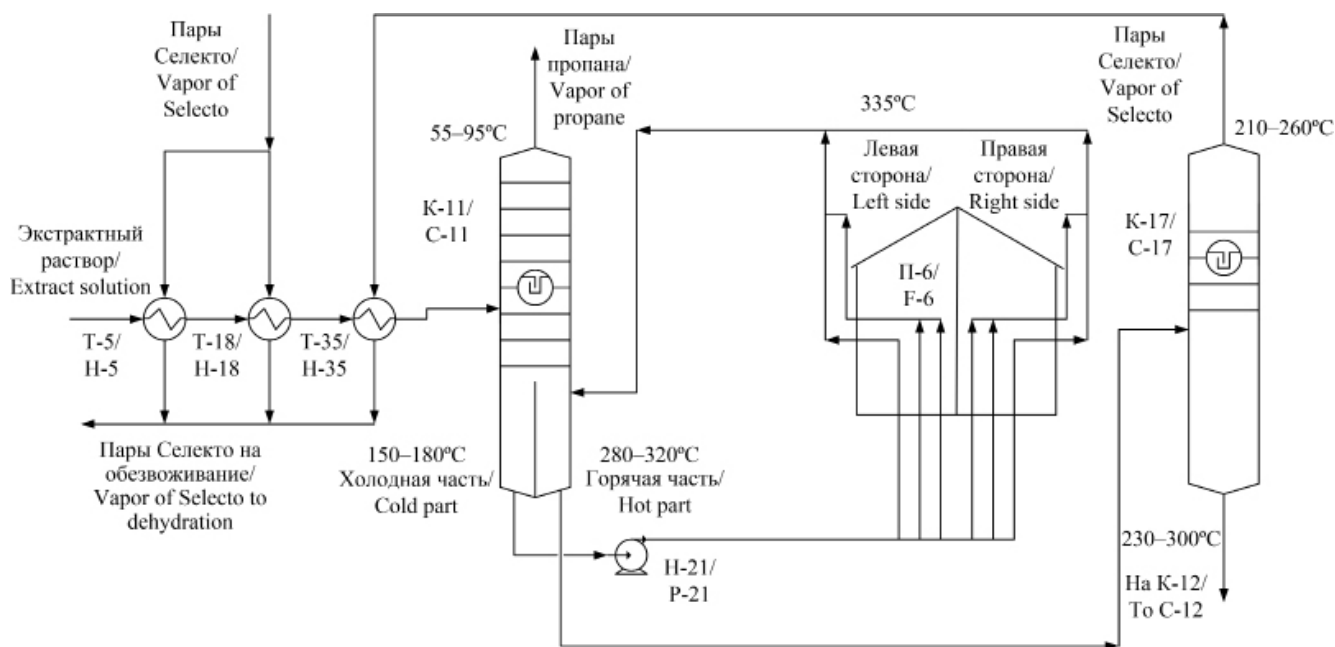


Рис. 1. Существующая схема регенерации пропана:

T-5, T-18, T-35 – теплообменники; K-11, K-17 – ректификационные колонны;
П-6 – печь; H-21 – насос.

Fig. 1. Existing scheme of propane regeneration:

H-5, H-18, H-35 – heat exchangers; C-11, C-17 – packed columns;
F-6 – furnace; P-21 – pump.

Экстрактный раствор смешивается с раствором асфальта, проходит последовательно через теплообменники Т-5, Т-18 и Т-35 и поступает в колонну К-11. Колонна К-11 предназначена для дистилляции основной части пропана, содержащегося в экстрактом растворе. Внизу колонны К-11 установлена вертикальная перегородка, с одной стороны которой находится всасывающий трубопровод (холодная часть), с другой – переток в колонну К-17 (горячая часть). Пары Селекто из колонны К-17 через теплообменник Т-35 отправляются на обезвоживание, а кубовый продукт направляется в колонну К-12 (на рисунке не показана) и далее по процессу.

Тепло, необходимое для выпаривания пропана, вносится путем циркуляции экстрактного раствора, который поступает в нижнюю часть колонны К-11 через П-6. Из холодной части низа колонны К-11 экстрактный раствор забирается насосом Н-21 и прокачивается шестью потоками через печь П-6, нагревается до 280–320 °С.

Экстрактный раствор из низа колонны К-11 за счёт разности давлений поступает в колонну К-17, где происходит дистилляция Селекто за счёт избыточного тепла экстрактного раствора, поступающего из колонны К-11. Дополнительный подвод тепла в колонну не предусмотрен.

Вместе с экстрактным раствором в колонну К-11 поступает некоторое количество растворенной воды, которая накапливается на тарелках колонны. Поскольку температура верха колонны ниже, чем требуется для вывода воды в паровой фазе (55–95 °С), а температура куба выше той, при которой обеспечивается вывод воды в жидкой фазе, периодически происходит «выброс» воды через верх колонны вместе с нефтепродуктом, при этом происходит загрязнение пропана асфальтом.

Анализ технологической схемы блока регенерации растворителей процесса Дуосол, а также методов повышения эффективности работы ректификационных колонн на нефтеперерабатывающих заводах [6, 7] позволил нам предложить снижение

температуры куба колонны К-11 до температуры, необходимой для выделения пропана из экстрактного раствора и для обеспечения возможности вывода воды вместе с экстрактным раствором, одновременно организовав подогрев потока экстрактного раствора перед колонной К-17. Для этого предлагается разделить печь П-6 на две части. Одну часть нужно использовать для подогрева колонны К-11, а другую – для подогрева потока экстрактного раствора из К-11 в К-17.

Расчет температуры, необходимой для регенерации основной части пропана из экстрактного раствора, сводится к определению количества тепла, необходимого для перевода пропана в газообразное состояние при заданном давлении (1.9 МПа). Известно [8], что температура насыщения пропана при давлении 1.9 МПа равна 50 °С, а теплота испарения пропана составляет 514.96 кДж/кг [9]. Состав экстрактного раствора (экстракт + растворитель) на 100 массовых частей (процентов) сырья (гудрона), направляемого на регенерацию растворителей, известен по данным производственного аналога [5]. Состав в пересчете на 100 массовых частей раствора экстракта приведен в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, в одной тонне раствора экстракта содержится в среднем 21% или 210 кг пропана, а для перевода пропана в газообразное состояние (регенерации из раствора) требуется 108141.6 кДж (при удельной теплоте испарения пропана 514.96 кДж/кг). С учетом величин теплоемкостей компонентов [10] экстрактного раствора и их содержания в смеси теплоемкость раствора экстракта составит величину $c_p = 2.57$ кДж/(°С×кг).

Рассчитаем температуру, необходимую для испарения пропана:

$$T = \frac{Q}{c_p \times G}, \quad (1)$$

где Q – количество теплоты, необходимое для испарения 210 кг пропана при давлении 1.9 МПа;

Таблица 1. Состав раствора экстракта
Table 1. Components of the extract solution

Компонент раствора Component of the solution	Количество на 100 масс. ч. гудрона, масс. % Quantity per 100 mass parts of tar, mass %	Количество на 100 масс. ч. раствора экстракта, масс. % Quantity per 100 mass parts of extract solution, mass %	Масса в 1 т сырья, кг Mass per 1 ton of raw materials, kg
Экстракт Extract	41	10	100
Пропан Propane	86	21	210
Фенол : крезол = 1:1 Phenol : cresol = 1:1	277	69	690
Итого Total	404	100	1000

T – температура испарения пропана из раствора экстракта, °C; c_p – средняя теплоемкость раствора экстракта, кДж/(°C×кг); G – среднее содержание пропана в растворе экстракта, $G = 210$ кг.

Рассчитанная минимальная температура регенерации пропана из раствора экстракта составляет 201.16 °C при давлении 1.9 МПа.

Таким образом, нагрев куба колонны К-11 до температур 280–320 °C значительно превышает необходимую температуру, и дистилляцию основной части пропана можно провести при меньшей температуре. Уменьшение температуры куба колонны К-11 позволит обеспечить возможность вывода воды вместе с экстрактым раствором и одновременно организовать подогрев потока экстрактного раствора перед колонной К-17. Для этого можно разделить поток от насоса Н-21 перед печью П-6 (в К-11 надо убрать перегородку в кубе) и разделить печь П-6 на две части. Одну часть использовать для подогрева куба колонны К-11, а другую часть использовать для подогрева потока экстрактного раствора, направляемого в К-17. Один поток направить назад в К-11, другой – в К-17. Предлагаемая схема разделения потоков показана на рис. 2.

Предлагаемая схема позволяет устранить «выброс» воды в колонне К-11 и, тем самым, понизить вероятность загрязнения паров пропана экстрактом,

уменьшить коррозию колонны К-11 и ее коммуникаций, снизить вероятность крекинга асфальтенов за счет снижения времени их пребывания в зоне высоких температур. Также уменьшение температуры дает возможность уменьшить расход топлива (природного газа) при сжигании в печах и, следовательно, частично снизить затраты на энергоресурсы.

Анализируя производство высоковязких масел, мы также обратили внимание на то, что регенерация парных растворителей на установках Дуосол (пропана и фенол-крезольной смеси) проводится в ректификационных колоннах за счет теплоты дымовых газов, получаемых при сгорании газообразного топлива в печах, а на типовых установках сольвентной депарафинизации для предварительного подогрева сырья (80 °C) используется водяной пар.

Дымовые газы печей процесса Дуосол направляются в дымовую трубу с температурой на выходе из дымовой трубы до 350 °C. В среднем температура находится в диапазоне 250–260 °C. При условии, что каждый час в печах в среднем сжигается от 60 до 100 м³/ч природного газа на 1 т переработки, возможна рекуперация этого количества тепла.

Водяной пар на установках депарафинизации используется как рабочее тело в эжекторах для колонн регенерации растворителя из готовых продуктов процесса, а также для предварительного подогрева

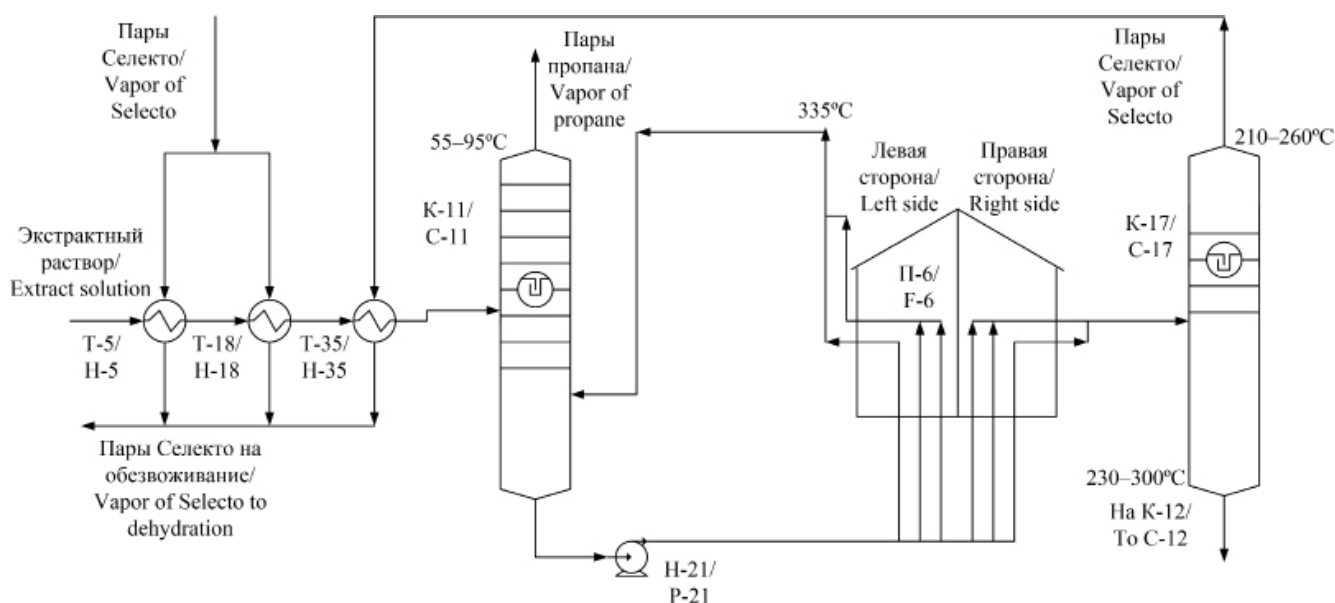


Рис. 2. Предлагаемая схема регенерации пропана:
T-5, T-18, T-35 – теплообменники; K-11, K-17 – ректификационные колонны;
П-6 – печь; H-21 – насос.

Fig. 2. Proposed scheme of propane regeneration:
H-5, H-18, H-35 – heat exchangers; C-11, C-17 – packed columns;
F-6 – furnace; P-21 – pump.

сырья. Это необходимо для достижения истинности раствора масла, из которого будут в дальнейшем выделяться чистые кристаллы парафина.

В последние годы наблюдаются тенденции в отказе от водяного пара в качестве рабочего тела вакуумных установок или теплоносителя на нефтеперерабатывающих заводах из-за возможности образования загрязненных стоков. Например, существует эффективный способ [11] регенерации растворителя в среде азота. Поэтому полный отказ от водяного пара на стадии предварительного подогрева сырья при условии замены его на эффективный и экономичный энергоноситель представляет практический интерес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы рассмотрели возможность перераспределения энергоресурсов при производстве масляных нефтепродуктов на установках Дуосол и депарафинизации, так как на нефтеперерабатывающих заводах они зачастую находятся рядом, и технологические трубопроводы от печей к теплообменникам возможно разместить рационально. Использование тепла отходящих дымовых газов печей Дуосол позволит сэкономить на водяном паре, а дымовые газы с пониженной температурой будут меньше влиять на окружающую среду.

Предлагается перераспределение энергоресурсов, которое может быть реализовано на нефтеперерабатывающих предприятиях, где установки Дуосол и депарафинизации находятся по соседству.

В ходе процесса Дуосол экстракцией парными растворителями выделяют рафинат, который в дальнейшем подвергается сольвентной низкотемпературной депарафинизации в кетон-ароматическом растворителе, и экстракт – сырье для производства окисленного битума. Известно [12], что, прежде чем покинуть установку, основной (рафинат) и побочный (экстракт) продукты процесса Дуосол подвергаются регенерации растворителя за счет теплоты дымовых газов, получаемых при сгорании газообразного топлива в печах.

Для того, чтобы доказать целесообразность использования тепла дымовых газов, проведен тепловой расчет, в результате которого определено количество тепла, которое требуется для нагрева депарафинизируемого сырья. В расчете использованы исходные данные материального баланса установки Дуосол. Согласно балансу, на одну часть гудрона (сырья установки Дуосол) приходится 3.36 частей пропана и 3.52 части растворителя Селекто, причем соотношение фенола и крезола в нем равняется 1 : 1.04, или 49 и 51% соответственно.

Также известно [13], что теплоты испарения пропана, фенола и трикрезола (компонентов растворителя Селекто) равны, соответственно, 431 800, 446 200 и 438 800 кДж/т. С учетом этого рассчитаем (табл. 2) количество тепла, необходимое для регенерации парных растворителей с удельной производительностью 1 т сырья в час (100 масс. %). Здесь и далее расчеты проводятся для этой удельной производительности.

Обычно в печах установок нефтеперерабатывающих заводов используется газ своего производства или природный газ из газопроводов. Помимо метана, топливные газы содержат некоторое количество этана (до 0.7%), пропана (до 0.1%), бутана (до 0.1%), азота (до 2.8%), «кислые» газы CO_2 (до 0.2%) и следы соединений серы, поэтому при расчете учтен состав энергоносителя (это повлияет на удельную теплоту сгорания, которая составит 35.13 МДж/м³ [14]) и соединения, которые могут вызвать коррозию теплообменного оборудования.

При использовании принятого для расчета природного газа его удельный расход составит 84.56 м³/(т_{сырья} × ч), что подтверждается расходами на типовых установках Дуосол нефтеперерабатывающих заводов.

Объем $V_{\text{ПС}}$ продуктов сгорания 1 м³ природного газа заданного состава и объемную теплоемкость этих продуктов получим общепринятыми способами [15]. При горении в печах на типовых установках Дуосол из 1 м³ природного газа получается 10.85 м³ продуктов сгорания. Теплоемкость дымовых газов на

Таблица 2. Количество теплоты, необходимое для регенерации растворителя на установке процесса Дуосол
Table 2. Amount of heat required for solvent regeneration in the Duosol process

Растворитель Solvent		масс. %, (т/т _{сырья}) mass %, (ton/ton _{raw materials})		Количество теплоты, кДж/т _{сырья} Amount of heat, kJ/ton _{raw materials}	
Пропан Propane		336 (3.36)		1 450 848	
Селекто, из них: Selecto, of them:	Фенол Phenol	352 (3.52)	172 (1.72)	1 519 936	742 696
	Крезол Cresol		180 (1.80)		777 240
Итого Total		788 (7.88)		2 970 784	

выходе из трубы печей процесса Дуосол и, соответственно, на входе в теплообменник будет при температуре $t_{\text{вх}} = 260^\circ\text{C}$ равна $1.4191 \text{ кДж}/(\text{м}^3 \times \text{К})$.

На выходе из теплообменника при допустимой температуре 170°C теплоемкость дымовых газов $c'_p = 1.4037 \text{ кДж}/(\text{м}^3 \times \text{К})$. Допустимое значение температуры на выходе из теплообменника выбрано таким, чтобы не допускать конденсации паров воды и, тем самым, избежать образования коррозионно-активных соединений, приводящих к износу оборудования.

Тепло $Q_{\text{пс}}$, которое можно отобрать у отходящих дымовых газов установки Дуосол в теплообменнике установки депарафинизации, находим по разности энтальпий на входе и выходе теплообменника:

$$Q_{\text{пс}} = H_{\text{вх}} - H_{\text{вых}}. \quad (2)$$

В расчете на 1 т сырья энтальпия дымовых газов на входе в теплообменник при температуре 260°C :

$$H_{\text{вх}} = c'_p \times t_{\text{вх}} \times V_{\text{пс}} \times V_{\text{газа}} = 1.419 \times 260 \times 10.85 \times 84.56 = 351\,690 \text{ кДж}/\text{т}_{\text{сырья}}.$$

На выходе из теплообменника при температуре 170°C :

$$H_{\text{вых}} = c'_p \times t_{\text{вых}} \times V_{\text{пс}} \times V_{\text{газа}} = 1.4037 \times 170 \times 10.85 \times 84.56 = 224\,320 \text{ кДж}/\text{т}_{\text{сырья}}.$$

Тогда тепло $Q_{\text{пс}}$, отдаваемое в теплообменнике дымовыми газами, составит в расчете на 1 т сырья $127\,369 \text{ кДж}/\text{т}_{\text{сырья}}$.

Известно [14], что на установках депарафинизации для подготовки сырья используется мятый пар (130°C , 0.3 МПа). Для нагрева масла (рафината процесса Дуосол и сырья установки депарафинизации) требуется количество теплоты, которое можно вычислить по формуле Крэга:

$$H_{\text{ж}} = \frac{1}{\sqrt{d_{15}^{15}}} \times (0.0015 \times T^2 + 0.762 \times T - 334.25), \quad (3)$$

где $H_{\text{ж}}$ – энтальпия жидкого нефтепродукта, $\text{кДж}/\text{кг}$; d_{15}^{15} – относительная плотность депарафинизируемого нефтепродукта; T – температура, К.

В данном случае относительная плотность депарафинизируемого нефтепродукта равна 0.840 , а температура нагрева 80°C , т.е. 353 К . Исходя из этого,

количество теплоты $Q_{\text{нагр}}$, требуемое для нагрева депарафинизируемого сырья от 20 до 80°C , будет составлять $122\,650 \text{ кДж}/\text{т}_{\text{сырья}}$.

Как видно из расчета, тепло, которое можно отвести от дымовых газов (отходящих с температурой 260°C) печи процесса Дуосол, обеспечивает потребности в тепле для нагрева на установках депарафинизации для подготовки сырья: $Q_{\text{пс}} > Q_{\text{нагр}}$.

С учетом свойств отходящих дымовых газов процесса Дуосол как теплоносителя предлагается использовать одноходовой противоточный кожухотрубный теплообменник. В этом теплообменнике для нагреваемой среды, а именно рафинатов селективной очистки или рафинатов процесса Дуосол, следует использовать межтрубное пространство.

Рассчитать поверхность F теплообмена, которая необходима для нагрева сырья депарафинизации, можно по формуле

$$F = \frac{Q_{\text{нагр}}}{\Delta t_{\text{м}} \times K_{\text{Т}}}, \quad (4)$$

где $\Delta t_{\text{м}}$ – средний температурный напор в теплообменном аппарате; $K_{\text{Т}}$ – средний по поверхности теплообмена коэффициент теплопередачи.

При среднем температурном напоре $\Delta t_{\text{м}} = 220^\circ\text{C}$ и коэффициенте теплопередачи от газа к органической жидкости $K_{\text{Т}} = 70 \text{ Вт}/(\text{м}^2 \times \text{К})$ необходимая поверхность теплообмена в расчете к удельной производительности 1 т сырья в час равна 8.27 м^2 .

ВЫВОДЫ

1. Для исключения загрязнения пропана парами воды и уменьшения вероятности загрязнения его паров экстрактным раствором предложено разделить на две камеры печь на блоке регенерации пропана на установке Дуосол.

2. Теплота дымовых газов, отходящих из печей процесса Дуосол с температурой 260°C и выше, достаточна для того, чтобы предварительно нагреть сырье установки депарафинизации.

3. Для установок Дуосол показана возможность эффективно перераспределить энергоресурсы установок масляного производства, частично (или, в случае использования регенерации растворителя в среде азота, полностью) исключив водяной пар и, как следствие, загрязненные стоки на установках депарафинизации масел.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доброва А.А., Ильчибаева А.К., Хидиятуллин А.С., Харицкий Д.К., Антипин О.С., Хафизова С.Р., Руднев Н.А. Анализ и оптимизация работы теплообменного оборудования установок атмосферно-вакуумной перегонки нефти. *НефтеГазХимия*. 2017;1:40-46. <https://doi.org/10.24411/2310-8266-2017-00006>
2. Щербак А.А., Дюсембаева А.А. Модернизация блока регенерации растворителя установки депарафинизации масел. *Вестник ОмГУ*. 2018;23(4):98-102. [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23\(4\).98-102](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23(4).98-102)
3. Колчина Г.Ю., Тухватуллин Р.Ф., Бабаев Э.Р., Мовсумзаде Э.М. Пространственно-затрудненные фенолы как антиокислительные, антикоррозионные и антимикробные присадки к минеральным смазочным маслам. *НефтеГазХимия*. 2017;1:10-13. <https://doi.org/10.24411/2310-8266-2017-00001>
4. Вафаев О.Ш., Соттикулов Э.С., Таджиходжаев З.А., Юлдашев Н.Х., Джалилов А.Т. Влияния депрессорной присадки на качественные показатели дизельного топлива. *Universum: технические науки*. 2018;9(54). URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/6357>
5. Капустин В.М., Тонконогов Б.П., Фуks И.Т. *Технология переработки нефти. Часть 3. Производство нефтяных смазочных материалов. Учебное пособие*. М.: Химия; 2014. 328 с.
6. Поляков К.М., Носенко В.Н. Влияние различных видов питания ректификационных колонн на энергопотребление установки первичной переработки нефти. *Вестник ОмГУ*. 2018;23(1):53-59. [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23\(1\).53-59](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23(1).53-59)
7. Ермолаева В.А., Николаева Д.М., Столетовых Н.Г. Математическое моделирование ректификации многокомпонентной смеси. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2019;2-2:35-39. <https://doi.org/10.24411/2500-1000-2019-10567>
8. Соколов Б.А. *Нефть*. Соколов В.А. (ред.). М.: Недра; 1970. 384 с.
9. Тиличев М.Д. (ред.). *Физико-химические свойства индивидуальных углеводородов*. Выпуск 4. М.: Москва - Ленинград: Государственное научно-техническое издательство нефтяной и топливной аппаратуры, 1953. 438 с.
10. Мищенко К.П., Равдель А.А. (ред.). *Краткий справочник физико-химических величин*. Л.: Химия; 1974 г. 200 с.
11. Яковлев С.И., Керм Л.Я. *Способ регенерации растворителя в процессах депарафинизации и обезмасливания*. Патент 2532 808. Российская Федерация: МПК C10G 21/06 C10G 21/28 C10G 73/06; заявитель и патентообладатель ООО «ВОКСТЭК»; заявл. 20.08.2013; опубл. 10.11.2014. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2700701C1/ru>
12. Lide D.R. (Ed.). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 90th edition. CRC Press; Taylor and Francis, 2009. 2828 p.
13. Голомшток Л.И., Халдей К.З. *Снижение потребления энергии в процессах переработки нефти*. М.: Химия; 1990. 144 с. ISBN: 5-7245-0532-0 (Экономия топлива и электроэнергии).
14. Азнабаев Ш.Т., Нигматуллин В.Р., Нигматуллин И.Р. Избирательные растворители и хладагенты в переработке нефти: Справочное пособие. Ольков П.Л. (ред.). Уфа: Изд-во УГНТУ; 2000. 85 с.

REFERENCES

1. Dobrova A.A., Ilchibaeva A.K., Hidiyatullin A.S., Haritsky D.K., Antipin O.S., Khafizova S.R., Rudnev N.A. Analysis and optimization of heat transfer equipment of atmospheric and vacuum distillation of oil refining. *Neftegazokhimiya*. 2017;1:40-46 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2310-8266-2017-00006>
2. Shcherbakov A.A., Dyusembaeva A.A. Modernization of regeneration solution of solvent of deparafinization plant of oils. *Herald of Omsk University*. 2018;23(4):98-102 (in Russ.). [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23\(4\).98-102](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23(4).98-102)
3. Kolchina G.Yu., Tukhvatullin R.F., Babaev E.R., Movsumzade E.M. Sterically hindered phenols as antioxidant, anticorrosion and antimicrobial additives to mineral lubricating oils. *Neftegazokhimiya*. 2017;1:10-13 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2310-8266-2017-00001>
4. Vafayev O.Sh., Sottikulov E.S., Tajihodzhayev Z.A., Yuldashev N.H., Jalilov A.T. Influence of a pour-point depressant additive on qualitative indicators of diesel fuel. *Universum: Technical Sciences*. 2018;9(54) (in Russ.). Available from: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/6357>
5. Kapustin V.M., Tonkonogov B.P., Fuks I.T. *Tekhnologiya pererabotki nefti. Chast' 3. Proizvodstvo neftyanykh smazochnykh materialov. Uchebnoe posobie* (Oil refining technology. Part 3. Production of petroleum lubricants. Textbook). Moscow: Khimiya; 2014. 328 p. (in Russ.).
6. Polyakov K.M., Nosenko V.N. Influence of various feeds of distillation columns to energy consumption of the crude oil distillation unit. *Herald of Omsk University*. 2018;23(1):53-59 (in Russ.). [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23\(1\).53-59](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2018.23(1).53-59)
7. Ermolaeva V.A., Nikolaeva D.M., Stoletovykh N.G. Mathematical modeling of rectification of multicomponent mix. *International Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2019;2-2:35-39 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2500-1000-2019-10567>
8. Sokolov B.A. *Neft' (Oil)*. Sokolov V.A. (Ed.). Moscow: Nedra; 1970. 384 p. (in Russ.).
9. Tilicheev M.D. (Ed.). *Fiziko-khimicheskie svoystva individual'nykh uglevodorodov. Vypusk 4.* (Physical and chemical properties of individual hydrocarbons. Issue 4). Moscow-Leningrad: Gosudarstvennoe nauchno-tekhnicheskoe izdatel'stvo neftyanoi i gorno-toplivnoi literatury; 1953. 438 p. (in Russ.).
10. Mishchenko K.P., Ravdel' A.A. (eds.). *Kratkii spravochnik fiziko-khimicheskikh velichin* (Quick reference of physical and chemical quantities). Leningrad: Khimiya; 1974. 200 p. (in Russ.).
11. Yakovlev S.I., Kerm L.J. *Sposob regeneratsii rastvoritelya v protsessakh deparafinizatsii i bezmaslivaniya* (Method of solvent regeneration in dewaxing and deoiling processes). Pat. 2 532 808. Russian Federation: IPC C10G 21/06 C10G 21/28 C10G 73/06; applicant and patentee of the "VOKSTEK" LLC; Appl. 20.08.2013; publ. 10.11.2014 (in Russ.). Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2700701C1/ru>
12. Lide D.R. (Ed.). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 90th edition. CRC Press; Taylor and Francis, 2009. 2828 p.
13. Golomshtok L.I., Haldej K.Z. *Snizhenie potrebleniya energii v protsessakh pererabotki nefti* (Reduction of energy consumption in oil refining processes). Moscow: Khimiya; 1990. 144 p. ISBN: 5-7245-0532-0 (Fuel and energy savings) (in Russ.).

15. Кульчицкий А.Р. Топлива для энергоустановок. Расчет термохимических показателей: учеб. пособие. Кульчицкий А.Р. (ред.). Владимир: Изд-во Владимирского государственного университета, 2009. 100 с.

14. Aznabaev Sh.T., Nigmatullin V.R., Nigmatullin I.R. *Izbratel'nye rastvoriteli i khladagenty v pererabotke nefii: Spravochnoe posobie* (Selective solvents and refrigerants in oil refining: a reference guide). Olkov P.L. (Ed.). Ufa: UGNTU; 2000. 85 p. (in Russ.).

15. Kulchitskii A.R. *Topliva dlya energoustanovok. Raschet termokhimicheskikh pokazatelei: ucheb. posobie* (Fuel for power plants. Calculation of thermochemical parameters: Textbook). Kulchitskii A.R. (Ed.). Vladimir: Izdatel'stvo Vladimirovskogo gosudarstvennogo universiteta; 2009. 100 p. (in Russ.).

Об авторах:

Родин Сергей Сергеевич, магистрант программы подготовки «Химическая технология природных энергоносителей и углеродных материалов» кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» Волгоградского государственного технического университета (Россия, 400005, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: rodin.s2012@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8683-6519>

Зотов Юрий Львович, доктор химических наук, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» Волгоградского государственного технического университета (Россия, 400005, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: ylzotov@mail.ru. Scopus Author ID 7003371961, <http://orcid.org/0000-0001-6301-0570>

Морошкин Владимир Юрьевич, ведущий специалист отдела технического надзора ООО «ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка» (Россия, 400029, г. Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ, 55). E-mail: vmoros@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-7206-2580>

Федянов Евгений Алексеевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой «Теплотехника и гидравлика» Волгоградского государственного технического университета (Россия, 400005, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: fedyanov@vstu.ru. Scopus Author ID 6507068214, Researcher ID Q-7217-2017, <http://orcid.org/0000-0001-8718-8808>

Шишкин Евгений Вениаминович, доктор химических наук, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза», декан химико-технологического факультета Волгоградского государственного технического университета (Россия, 400005, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 28). E-mail: shishkin@vstu.ru. Scopus Author ID 7004314557, <http://orcid.org/0000-0002-2994-422X>

About the authors:

Sergey S. Rodin, Master Student, Chemical Technology of Natural and Carbon Materials Program, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Volgograd State Technical University (28, Lenina pr., Volgograd, 400005 Russia). E-mail: rodin.s2012@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0001-8683-6519>

Yuri L. Zotov, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Volgograd State Technical University (28, Lenina pr., Volgograd, 400005 Russia). E-mail: ylzotov@mail.ru. Scopus Author ID 7003371961, <http://orcid.org/0000-0001-6301-0570>

Vladimir Yu. Moroshkin, Leading Specialist, Technical Supervision Department, LUKOIL-Volgogradneftepererabotka LLC (55, 40 let Komsomola ul., Volgograd, 400029 Russia). E-mail: vmoros@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-7206-2580>

Eugeny A. Fedyanov, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Department of Heat Engineering and Hydraulics, Volgograd State Technical University (28, Lenina pr., Volgograd, 400005 Russia). E-mail: fedyanov@vstu.ru. Scopus Author ID 6507068214, Researcher ID Q-7217-2017, <http://orcid.org/0000-0001-8718-8808>

Eugeny V. Shishkin, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Dean of the Department of Chemistry and Technology, Volgograd State Technical University (28, Lenina pr., Volgograd, 400005 Russia). E-mail: shishkin@vstu.ru. Scopus Author ID 7004314557, <http://orcid.org/0000-0002-2994-422X>

Поступила: 08.10.2019; Получена после доработки: 29.10.2019; Принята к опубликованию: 03.02.2020.
Submitted: October 08, 2019; Reviewed: October 29, 2019; Accepted: February 03, 2020.

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-46-54>



UDC 66.0:519.6

Drawing PT-phase envelopes and calculating critical points for multicomponent systems using flash calculations

Luis A. Toro^{1,2,@}

¹Department of Mathematics and Statistics, National University of Colombia (headquarters Manizales, Manizales-Caldas, Colombia), Manizales, Colombia

²Autonomous University of Manizales, Manizales-Caldas Manizales, Colombia

@Corresponding author, e-mail: latoroc@unal.edu.co

Objectives. This study aims to draw PT-phase envelopes and calculate the critical points for multicomponent systems using flash calculations.

Methods. Flash calculations with an equation of state and a mixing rule were used to construct phase envelopes for multicomponent systems. In general, the methodology uses the Soave–Redlich–Kwong equation of state and Van der Waals mixing rules; and the Peng–Robinson equation of state with Wong–Sandler mixing rules and the non-random two-liquid activity coefficient model.

Results. The method was applied to the following mixtures: ethane (1)–butane (2) (four different compositions); ethane (1)–propane (2) (four different compositions); butane (1)–carbon dioxide (2) (three different compositions); C₂C₃C₄C₅C₆ (one composition); isobutane–methanol–methyl tert-butyl ether–1-butene (one composition); and propylene–water–isopropyl alcohol–diisopropyl ether (one composition).

Conclusions. Our results agreed to a large extent with the experimental data available in the literature. For mixtures that contained CO₂, the best results were obtained using the Peng–Robinson equation of state and the Wong–Sandler mixing rules. Our methodology, based on flash calculations, equations of state, and mixing rules, may be viewed as a shortcut procedure for drawing phase envelopes and estimating critical points of multicomponent systems.

Keywords: flash calculations, critical points, phase envelopes.

For citation: Toro L.A. Drawing PT-phase envelopes and calculating critical points for multicomponent systems using flash calculations. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):46-54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-46-54>

Построение РТ-фазовых диаграмм и расчет критических точек для многокомпонентных систем с использованием флэш-вычислений

Л.А. Торо^{1,2,@}

¹Факультет математики и статистики, Национальный университет Колумбии, Штаб-квартира Манизалес, Манизалес, Колумбия

²Факультет физики и математики, Автономный университет Манизалеса, Манизалес, Колумбия

@ Автор для переписки, e-mail: latoroc@unal.edu.co

Цели. Построение РТ-фазовых диаграмм и расчет критических точек для многокомпонентных систем с использованием флэш-вычислений.

Методы. Для построения фазовых диаграмм многокомпонентных систем использовали флэш-вычисления на основе уравнения состояния и правила смешения. В общем случае методология использует уравнение состояния Соаве–Редлиха–Квонга и правило смешения Ван дер Ваальса; уравнение состояния Пенга–Робинсона и правило смешения Вонга–Сэндлера, а также неслучайная двухжидкостная модель активных коэффициентов.

Результаты. Метод был применен к следующим смесям: этан (1)–бутан (2) (четыре разных состава); этан (1)–пропан (2) (четыре разных состава); бутан (1)–диоксид углерода (2) (три разных состава); C2C3C4C5C6 (один состав); изобутан–метанол–метил-трет-бутиловый эфир–1-бутен (один состав); и пропилен–вода–изопропиловый спирт–диизопропиловый эфир (ДИПЭ) (один состав).

Выводы. Согласно нашим результатам, метод флэш-вычислений, базирующийся на уравнении состояния и правилах смешения, используемый для построения фазовых диаграмм, на основе которых проводится оценка критических точек для многокомпонентных смесей, хорошо согласуется с экспериментальными данными, имеющимися в литературе. Для смесей, содержащих CO₂, лучшие результаты получены с использованием уравнения состояния Пенга–Робинсона и правила смешения Вонга–Сэндлера.

Ключевые слова: флэш-вычисления, критические точки, фазовые диаграммы.

Для цитирования: Toro L.A. Drawing PT-phase envelopes and calculating critical points for multicomponent systems using flash calculations. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):46-54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-46-54>

INTRODUCTION

The knowledge of phase envelopes and critical points is valuable for the calculation of phase equilibria and solving various problems in chemical engineering. Also, from a modeling point of view, knowledge of critical data is of paramount importance, as it provides information about real fluids, as well as characterizes phase change boundaries in mixtures with the help of phase diagrams. Through the combination of excess properties, phase equilibrium data, and critical data, it is possible to encompass the major thermodynamic aspects of multicomponent mixtures. In this paper, we present a methodology of constructing phase envelopes of multicomponent mixtures, from which the critical points follow. In the available literature, there is a variety of methods (both theoretical and experimental) to construct and estimate critical points.

A methodology has been proposed [1] to calculate critical points of multicomponent mixtures using a modification of the Gibbs plane tangent. A group of researchers [2] solved the Heidemann and Khalil formulation [3] using a Newton method with defined intervals to calculate critical points of binary and ternary mixtures.

Calculations of the critical points of multicomponent mixtures have been reported [4–6], where the optimization problem was solved in such a way that the function to minimize is the Gibbs plane tangent criterion. Other researchers [7] have also solved the Heidemann and Khalil formulation with a simulated annealing algorithm [8, 9] and determined the critical properties of some multicomponent mixtures. Besides, predictive equations of state have been used [10] to construct natural gas phase envelopes and to calculate its critical points.

A general algorithm has been suggested [11] for the calculation of dew and bubble points for multicomponent mixtures, representing a continuation method that can be used to draw phase envelopes and estimate critical points. The Soave–Redlich–Kwong equation of state (SRK EoS) and its derivatives have been used [12] to construct the phase envelope of binary mixtures, with dew and bubble point calculations.

Another study [13] reports the use of the perturbed-chain statistical associating fluid theory (PC-SAFT) equation of state to calculate critical points of multicomponent mixtures containing hydrocarbons and non-hydrocarbon components. Furthermore, the simplified critical-point criteria [14] have been presented for some multicomponent systems, based on a thermodynamic model where the Helmholtz energy depends on the composition average model parameters. There is also a report [15] on a method for calculation of critical points for refrigerant mixtures, using mixture models based on Helmholtz energy equations of state. The Peng–Robinson (PR), SAFT, and PC-SAFT equations of state have been used [16] for calculating critical points of hydrocarbon mixtures. The development of a new flow apparatus is reported [17] for the experimental determination of critical points of pure components and binary mixtures. Moreover, a dynamic-synthetic apparatus [18] can be used to determine the critical properties of pure and multicomponent mixtures.

From a theoretical point of view, the aforementioned methods for drawing phase envelopes and calculating critical points of multicomponent mixtures require sophisticated mathematical procedures and complex algorithms. It is possible to do the same task for some mixtures, using the flash evaporation that is a well-known operation of separation in chemical engineering [19, 20]. The simple mathematical model of this operation permits several calculations, such as bubble and dew points, molar fractions in the phases (vapor and liquid) for constructing vapor–liquid equilibrium diagrams for mixtures, evaporated fraction, isotherms and vapor pressures versus temperature for pure substances.

In this report, we used flash calculations with an equation of state and a mixing rule to construct phase envelopes for multicomponent systems, from which the critical points of mixtures are estimated. This methodology was applied to some binary and multicomponent mixtures reported in the literature, and our results are in good agreement with the reported data. In general, the methodology uses the SRK EoS and Van der Waals (VdW) mixing rules; but for mixtures that contain CO_2 , the best results were obtained with the PR EoS and Wong–Sandler mixing rules (WS MR). The presented methodology might be seen as a shortcut procedure when an easy method for drawing phase envelopes and estimating critical points of a multicomponent system is needed.

MATERIALS AND METHODS

Suppose that a stream F is fed to a flash evaporator with a global composition $z = [z_1, z_2, \dots, z_n]$ (molar fraction) of n components. The pressure P and temperature T are constant in the evaporator. Depending on the nature of the components and the feed composition, there is a vapor phase and one or two liquid phases. The first situation is shown in Fig. 1. The outlet streams, V and L , are in equilibrium at P and T .

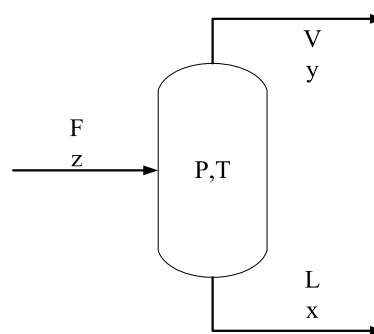


Fig. 1. Flash evaporator scheme.

Applying the material balance for the i -component, it follows that

$$Fz_i = Lx_i + Vy_i, i = 1, 2, \dots, n. \quad (1)$$

Since the outlet streams are in equilibrium, then

$$y_i = K_i x_i, i = 1, 2, \dots, n. \quad (2)$$

A total material balance gives

$$F = L + V. \quad (3)$$

Let α be

$$\alpha = \frac{V}{F}. \quad (4)$$

From equations (3) and (4) we obtain

$$z_i = (1 - \alpha)x_i + \alpha K_i x_i, i = 1, 2, \dots, n. \quad (5)$$

Plugging (5) into (1) gives

$$z_i = (1 - \alpha)x_i + \alpha y_i, i = 1, 2, \dots, n. \quad (6)$$

Using (2), an equivalent equation is

$$z_i = (1 - \alpha)x_i + \alpha K_i x_i, i = 1, 2, \dots, n. \quad (7)$$

The molar fraction condition gives the following equations in both phases:

$$\sum_{i=1}^n x_i = 1, \sum_{i=1}^n y_i = 1. \quad (8)$$

From (8)

$$\sum_{i=1}^n x_i - \sum_{i=1}^n y_i = 0. \quad (9)$$

To draw the phase envelope for a multicomponent mixture, the following procedure is implemented. From equation (4), if $\alpha = 0$, there is no vapor phase as $V = 0$ and only the liquid phase exists. Thus, bubble point calculation is made and a bubble point curve is obtained. If $\alpha = 1$, there is no liquid phase as $L = 0$ and only the vapor phase exists. Then, a dew point calculation is made and a dew point curve is obtained. By drawing the two curves in the same coordinates (PT-system), we observe their intersection in the critical point of the mixture and the PT-phase envelope is obtained.

Next, the construction of a bubble point curve is explained. In this case, $\alpha = 0$ and the only known data is $z = [z_1, z_2, \dots, z_n]$ that is held constant. It is necessary to calculate the equilibrium compositions from equation (2), that depends on K_i and this is unknown, but it is also possible to use an EoS such as SRK or PR (with the appropriate mixing rules), that involves the equilibrium compositions that is the $\phi - \phi$ method [21]:

$$K_i = \phi_{\text{liq}} / \phi_{\text{vap}}. \quad (10)$$

When the WS MR are used in PR EoS [22], the excess Helmholtz free energy, at infinite pressure, is equal to the excess Gibbs free energy, and the non-random two-liquid (NRTL) activity coefficient model is adopted for the calculation of required parameters for WS MR [23].

Combining equations (6), (7), (9), (10) (from EoS), a set of nonlinear equations containing temperature, pressure, equilibrium compositions, and constants as unknowns is obtained and needs to be solved. For the solution of the final nonlinear equation system, a *Matlab* code that incorporates its built-in function *fsolve* was written, and it was used for drawing the dew point curve for which $\alpha = 1$. For obtaining the points in both curves, α is varied and P is calculated along with the equilibrium compositions and corresponding constants. The initial equilibrium compositions and temperature must be guesstimated for testing convergence. This is necessary to avoid unreal results.

RESULTS AND DISCUSSION

In this section, the results obtained by applying the exposed methodology to several mixtures are shown. The relative error ε_r is calculated as follows:

$$\varepsilon_r = \left| \frac{\text{Exp. value} - \text{Calc. value}}{\text{Exp. value}} \right| \times 100. \quad (11)$$

Ethane (1)–n-butane (2) system

This system was studied in four different compositions. For drawing the phase envelopes for this system, SRK EoS with VdW mixing rule and a binary interaction parameter $k_{ij} = 0.0$ were used. Figure 2 shows the graphical results for this system.

Table 1 summarizes the results for critical points of the studied system and from this, we conclude that the calculated data are in good agreement with the experimental data.

Ethane (1)–propane (2) system

This system was studied in four different compositions. For drawing the phase envelopes for this system, SRK EoS with VdW mixing rule and a binary interaction parameter $k_{ij} = 0.0$ were used. Figure 3 shows the graphical results for this system.

Table 2 summarizes the results for critical points of the studied system, and from this we conclude that the calculated data are in good agreement with the experimental ones.

Multicomponent systems

Three multicomponent systems were studied. For drawing the phase envelopes of such systems, SRK EoS with VdW mixing rule and a binary interaction parameter $k_{ij} = 0.0$ were employed. Figure 4 shows the graphical results of the studied systems. The results reported in [11] are in a graphical form, too. The critical points of the mixtures were read from such graphics. The comparison between both results is shown in Table 3. Despite 10.63% in critical pressure, the results obtained by the presented methodology are in good agreement with the literature.

n-Butane (1)–carbon dioxide (2) system

This system was studied in three different compositions. The binary interaction parameter used in all mixing rules for PR and SRK was 0.133. The following mixing rules (MR) were used: a) VdW; b) WS; c) VdW; d) WS; e) VdW; and f) WS. Figure 5 shows the graphical results for this system. As follows from Fig. 5, the best results were obtained with PR EoS and the NRTL activity model.

Table 4 shows the results for critical points of the studied system, and from this, we conclude that the calculated data are in good agreement with the experimental data, when using PR EoS and the NRTL activity model.

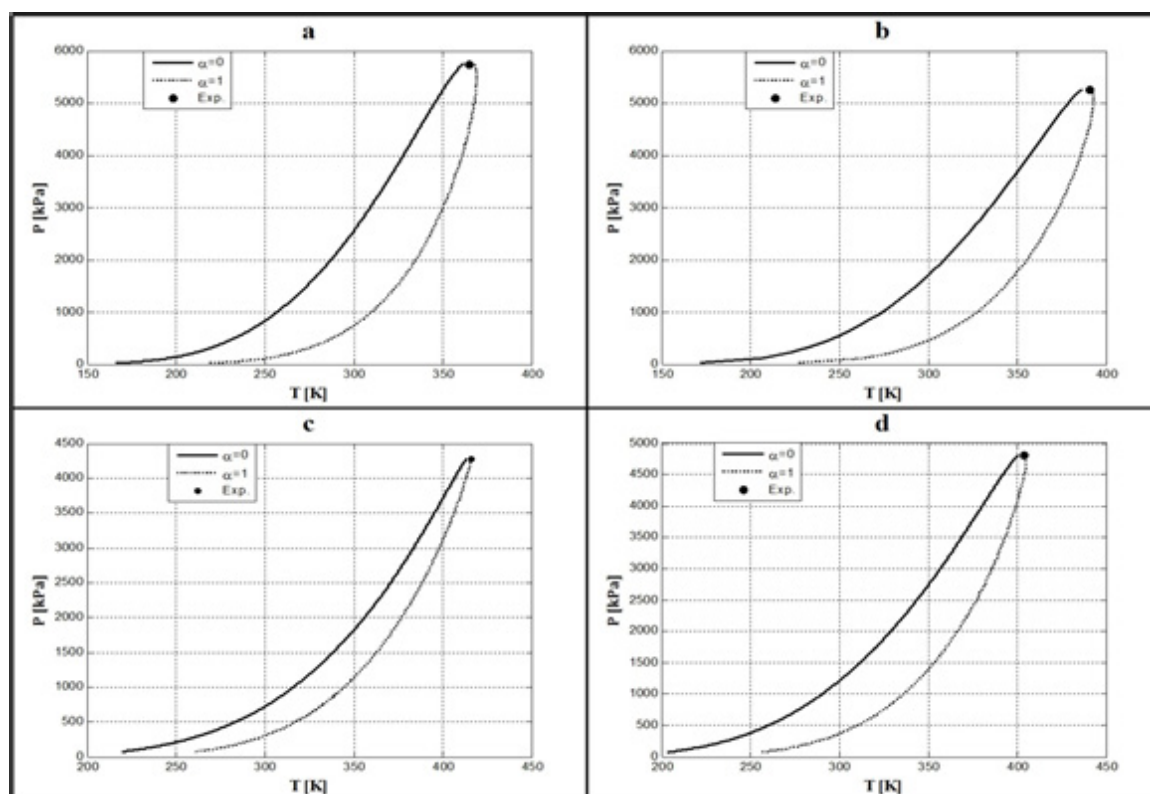


Fig. 2. Ethane (1)-*n*-butane (2) mixtures. Phase envelope using SRK EoS and VdW MR.
a) $z = [0.5605 \ 0.4395]$; **b)** $z = [0.4402 \ 0.5598]$; **c)** $z = [0.1496 \ 0.8504]$; **d)** $z = [0.2990 \ 0.7010]$.

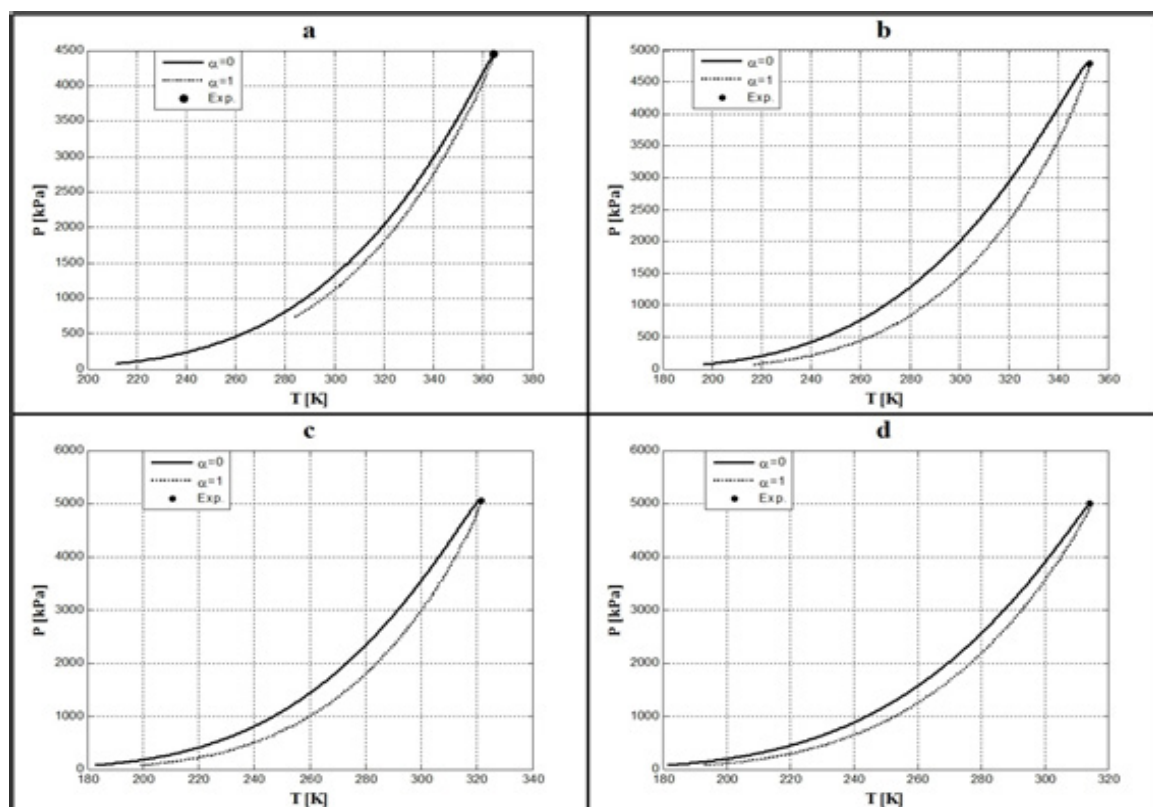


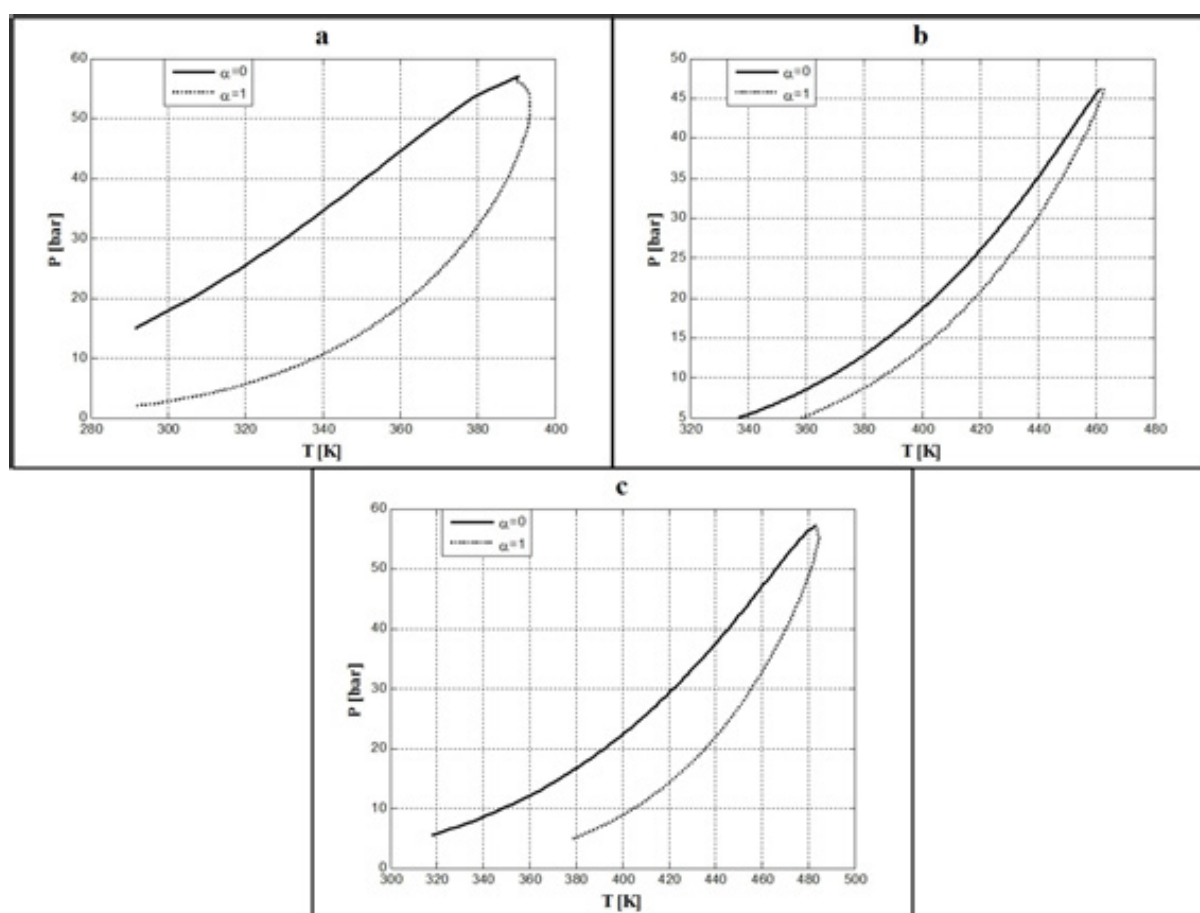
Fig. 3. Ethane (1)-propane (2) mixtures. Phase envelope using SRK EoS and VdW MR.
a) $z = [0.1202 \ 0.8798]$; **b)** $z = [0.3598 \ 0.6402]$; **c)** $z = [0.8205 \ 0.1795]$; **d)** $z = [0.8997 \ 0.1003]$.

Table 1. Ethane (1)–*n*-butane (2) mixtures; comparison with experimental results [5]

z_1	T_c (K) (calc.)	P_c (kPa) (calc.)	T_c (K) (exp.)	P_c (kPa) (exp.)	$\varepsilon_r T_c$	$\varepsilon_r P_c$
0.5605	379.5	5597	377.54	5598	0.52	0.02
0.4402	392.2	5266	390.67	5266	0.39	0.00
0.1496	415.8	4285	415.72	4285	0.02	0.00
0.2990	404.8	4810	403.82	4810	0.24	0.00

Table 2. Ethane (1)–propane (2) mixtures; comparison with experimental results [5]

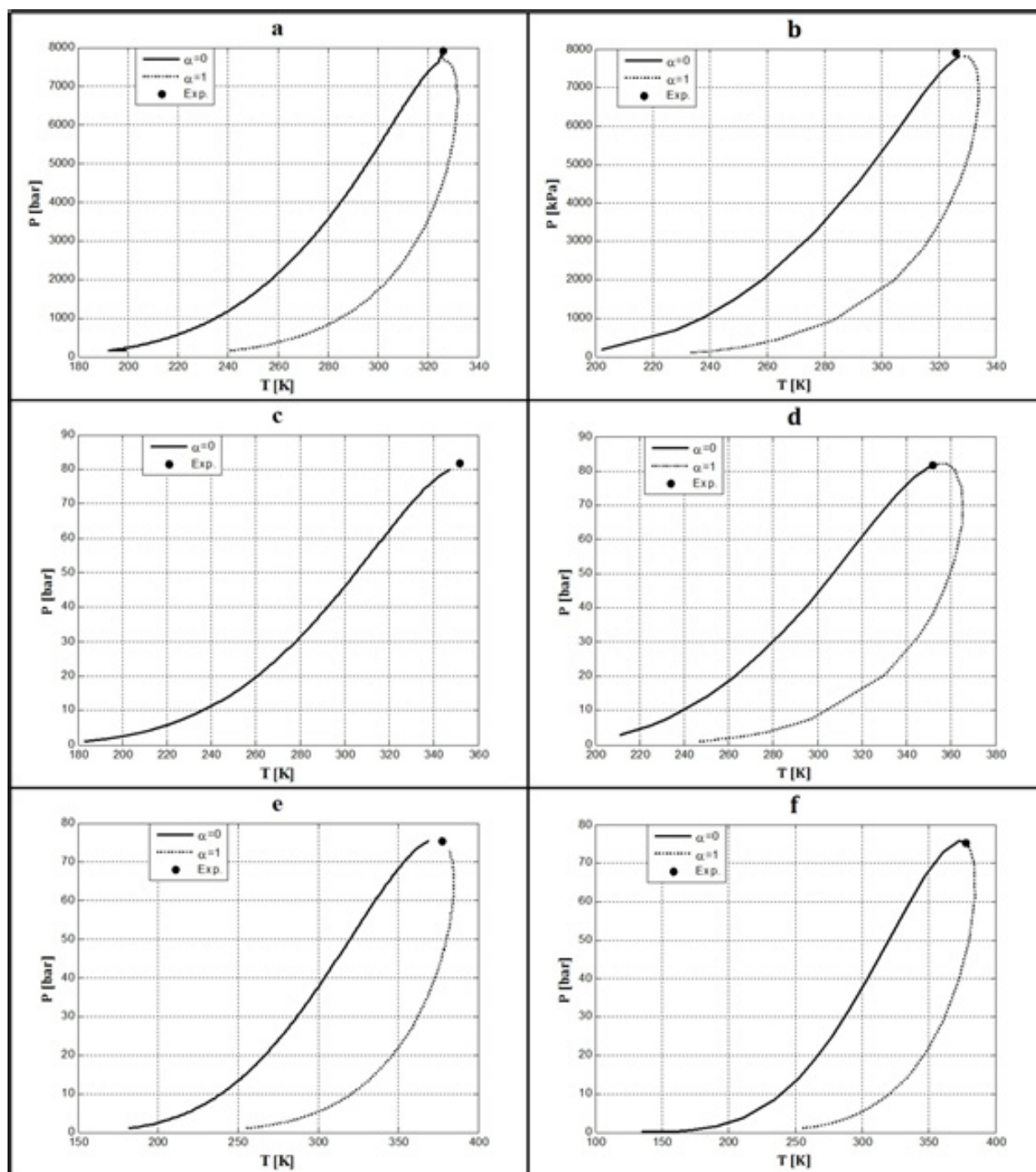
z_1	T_c (K) (calc.)	P_c (kPa) (calc.)	T_c (K) (exp.)	P_c (kPa) (exp.)	$\varepsilon_r T_c$	$\varepsilon_r P_c$
0.1202	364.6	4447	363.96	4447	0.180	0.000
0.3598	352.4	4798	352.45	4798	0.014	0.000
0.8205	321.4	5065	321.38	5065	0.060	0.000
0.8997	314.7	5017	314.10	5017	0.190	0.000

**Fig. 4.** Multicomponent mixtures. Phase envelopes using SRK EoS and VdW MR.

- a) C2C3C4C5C6 mixture, $z = [0.39842 \ 0.29313 \ 0.20006 \ 0.07143 \ 0.03696]$;
 b) isobutane–methanol–MTBE–1-butene mixture, $z = [0.25 \ 0.25 \ 0.25 \ 0.25]$;
 c) propylene–water–isopropyl alcohol (IPA)–diisopropyl ether (DIPE) mixture,
 $z = [0.25 \ 0.25 \ 0.25 \ 0.25]$.

Table 3. Multicomponent mixtures; comparison with reported data [11]

System	T_c (K) (calc.)	P_c (bar) (calc.)	T_c (K) (from graphics)	P_c (kPa) (from graphics)	$\varepsilon_r T_c$	$\varepsilon_r P_c$
a)	390.71	57	390	56	0.18	1.79
b)	462.52	46.45	459	46	0.77	0.98
c)	483.07	57.2	64	493	2.01	10.63


Fig. 5. *n*-Butane (1)–carbon dioxide (2) mixtures. Phase envelope using PR EoS.

a) VdW MR, $z = [0.1694 \ 0.8306]$; b) WS MR, $z = [0.1694 \ 0.8306]$;
c) VdW MR, $z = [0.3334 \ 0.6666]$; d) WS MR, $z = [0.3334 \ 0.6666]$;
e) VdW MR, $z = [0.4984 \ 0.5016]$; f) WS MR, $z = [0.4984 \ 0.5016]$.

Table 4. *n*-Butane (1)–carbon dioxide (2) mixtures; comparison with experimental results [5]

z_i	$T_c(\text{K})$ (calc.)	$P_c(\text{kPa})$ (calc.)	$T_c(\text{K})$ (exp.)	$P_c(\text{kPa})$ (exp.)	$\varepsilon_r T_c$	$\varepsilon_r P_c$
0.1694	327.94	7815.99	325.9	7908	0.6300	1.1600
0.3334	351.67	8169.68	351.7	8170	0.0085	0.0039
0.4984	377.27	7535.68	377.2	7536	0.0190	0.0042

Table 4 shows the results for critical points of the studied system, and from this, we conclude that the calculated data are in good agreement with the experimental data, when using PR EoS and the NRTL activity model.

CONCLUSIONS

This work presents a methodology (based on flash evaporation) for drawing phase envelopes, from which critical points of multicomponent mixtures can be estimated. The SRK EoS with VdW MR, SRK EoS with WS MR, and NRTL activity coefficient model were used. For the studied mixtures whose experimental critical data are available in the literature, our results were in good agreement with the experimental data. The methodology was capable of reproducing phase

envelopes for multicomponent mixtures reported in [11], where a method which included the solution of a set of ordinary differential equations was used for drawing the phase envelopes. For the *n*-butane (1)–carbon dioxide (2) mixtures, both SRK and PR EoS were used, and the best results were obtained with PR EoS (WS MR and NRTL activity coefficient model). It is important to note that when the presented methodology was applied to the systems ethane (1)–*n*-butane (2), ethane (1)–propane (2), and *n*-butane (1)–carbon dioxide (2), the results were basically the same as when global optimization for obtaining critical points was applied to these systems, as reported in [5]. The presented methodology may be viewed as a shortcut procedure when an easy method for drawing the phase envelopes and estimating critical points of a multicomponent system is needed.

REFERENCES

1. Michelsen M.L. Calculation of Phase Envelopes and Critical Points for Multicomponent Mixtures. *Fluid Phase Equilib.* 1980;4(1-2):1-10.
[https://doi.org/10.1016/0378-3812\(80\)80001-X](https://doi.org/10.1016/0378-3812(80)80001-X)
2. Stradi A.B., Brennecke F.J., Khon P.J., Stadtherr A.M. Reliable Computation of Mixture Critical Points. *AIChE J.* 2001;47(1):212-221.
<https://doi.org/10.1002/aic.690470121>
3. Heidemann R.A., Khalil A.M. The Calculation of Critical Points. *AIChE J.* 1980;26(5):769-779.
<https://doi.org/10.1002/aic.690260510>
4. Henderson N., Freitas L., Platt M.G. Prediction of Critical Points: a new methodology using global optimization. *A.I.Ch.E. Journal.* 2004;50(6):1300-1314.
<https://doi.org/10.1002/aic.10119>
5. Freitas L., Platt G., Hénderon N. Novel approach for the calculation of critical points in binary mixtures using global optimization. *Fluid Phase Equilib.* 2004;225:29-37.
<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2004.06.063>
6. Justo-García D.N., García-Sánchez F. Cálculo de Puntos Críticos de sistemas multicomponentes utilizando optimización global. XX Congreso Nacional de Termodinámica. Apizaco, Tlaxcala, 5–9 de Septiembre de 2005. P. 342-366 (in Spanish).
7. Sánchez-Mares F., Bonilla-Petriciolet A. Cálculo de Puntos Críticos empleando una estrategia de optimización global estocástica. *Afinidad.* 2005;63(525):396-403 (in Spanish).
8. Goffe W.L., Ferrier G.D., Rogers J. Global Optimization of statistical functions with simulated annealing. *J. Econometrics.* 1994;60(1-2):65-99.
[https://doi.org/10.1016/0304-4076\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0304-4076(94)90038-8)
9. Corana A., Marchesi M., Martini C., Ridella S. Minimizing multimodal functions of continuous variables with simulated annealing algorithm. *ACM Trans. Math. Software.* 1987;13(3):262-280.
<http://dx.doi.org/10.1145/29380.29864>
10. Tabrizi F.F., Nasrifar Kh. Application of predictive equations of state in calculating natural gas phase envelopes and critical points. *Journal of Natural Gas Science and Engineering.* 2010;2(1):21-28.
<https://doi.org/10.1016/j.jngse.2009.12.005>
11. Cardona C.A., Sánchez C.A., Gutiérrez L.F. *Destilación Reactiva: Análisis y Diseño Básico*. Manizales, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2007 (in Spanish).
12. Reid R.C., Prausnitz J.M., Poling B.E. *The Properties of Gases and Liquids*. 4th Edition. New York: McGraw-Hill; 1987. 741 p.
13. Justo-García D.N., García-Sánchez F., Díaz-Ramírez N.L., Romero-Martínez A. Calculation of critical points for multicomponent mixtures containing hydrocarbon and nonhydrocarbon components with the PC-SAFT equation of state. *Phase Fluid Equilib.* 2008;265:192-194.
<https://doi.org/10.1016/j.fluid.2007.12.006>
14. Jun Cai, Ying Hu, Prausnitz J.M. Simplified critical-point criteria for some multicomponent systems. *Chem.Eng. Sci.* 2010;65(8):2443-2453.
<https://doi.org/10.1016/j.ces.2009.11.024>

15. Akasaka R. Calculation of the critical point for mixtures using mixture models based on Helmholtz energy equations of state. *Fluid Phase Equilib.* 2008;263(1):102-108. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2007.10.007>
16. Alfradique M.F., Castier M. Critical points of hydrocarbon mixtures with the Peng-Robinson, SAFT, and PC-SAFT equations of state. *Fluid Phase Equilib.* 2007;257(1):78-101. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2007.05.012>
17. Horstman S., Fisher K., Gahmeling J. Experimental determination of critical points of pure components and binary mixtures using a flow apparatus. *Chem. Eng. Technol.* 1999;22(10):839-842. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4125\(199910\)22:10%3C839::AID-CEAT839%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4125(199910)22:10%3C839::AID-CEAT839%3E3.0.CO;2-L)
18. Chien-Bin Soo, Thévenau P., Coqulet C., Ramjugernath D., Richon D. Determination of critical points of pure and multi-component mixtures using a “dynamic-synthetic” apparatus. *J. of Supercritical Fluids.* 2010;55(2):545-553. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2010.10.022>
19. Holland Ch.D. *Fundamentos de destilación de mezclas multicomponentes*. Limusa, Noriega Editores; 1992. 200 p. (in Spanish).
20. Seader J.D., Henley E.J. *Separation Process Principles*. 2nd Edition. John Wiley and Sons, Inc; 2006. 800 p.
21. Smith J.M., Van Ness H.C., Abbott M.M. *Introducción a la Termodinámica en Ingeniería Química*. McGraw-Hill; 2007. 836 p. (in Spanish).
22. Peng D., Robinson D.D. A New Two-Constant Equation of State. *Ind. Eng. Chem. Fund.* 1976;15(1):59-64. <https://doi.org/10.1021/i160057a011>
23. Tester J.W., Modell M. *Thermodynamics and Its Applications*, 3rd Edition. Prentice Hall. 1996; 960 p.

About the author:

Luis A. Toro, Associate Professor, Ph.D. (Eng.), Doctor of Philosophy, Mathematics, Department of Mathematics and Statistics, National University of Colombia (headquarters Manizales, Manizales-Caldas, Colombia) [Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad Nacional de Colombia sede Manizales]; Autonomous University of Manizales, Manizales-Caldas, Colombia [Departamento de Física y Matemáticas, Universidad Autónoma de Manizales, Antigua Estación del Ferrocarril]. E-mail: latoroc@unal.edu.co. <https://orcid.org/0000-0002-6706-8179>

Об авторе:

Торо Луис Альберто, доктор философии, доцент, Национальный университет Колумбии (штаб-квартира Манизалес, Манизалес-Кальдас, Колумбия); Автономный университет Манизалеса (Колумбия). E-mail: latoroc@unal.edu.co. <https://orcid.org/0000-0002-6706-8179>

Поступила: 18.12.2019; Получена после доработки: 16.01.2020; Принята к опубликованию: 10.02.2020.

Submitted: December 18, 2019; Reviewed: January 16, 2020; Accepted: February 10, 2020.

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-15-1-55-61>



УДК 547.729

Изучение закономерностей синтеза пропиленкарбоната взаимодействием пропиленгликоля с карбамидом

А.В. Сулимов[@], А.В. Овчарова, Г.М. Кравченко, Ю.К. Сулимова

Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева, Нижний Новгород, 603950 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: epoxide@mail.ru

Цели. Циклические карбонаты являются важными продуктами органического синтеза, которые находят широкое применение в качестве растворителей, катализаторов и реагентов для получения ряда соединений, в частности, уретансодержащих полимеров неизоцианатным методом. Одним из перспективных методов их синтеза является процесс алкоголиза карбамида многоосновными спиртами. Цель данной работы – определение условий реакции взаимодействия пропиленгликоля с карбамидом в присутствии ацетата цинка в качестве катализатора.

Методы. Экспериментальное исследование процесса синтеза пропиленкарбоната на лабораторной установке периодического действия. Анализ исходных реагентов и полученных продуктов с использованием газожидкостной хроматографии.

Результаты. Изучены закономерности получения пропиленкарбоната алкоголизом карбамида пропиленгликолем в присутствии катализатора (ацетата цинка) при варьировании основных параметров процесса в следующих диапазонах: начальное молярное соотношение реагентов пропиленгликоль/карбамид составляло (0.5–5):1, температура синтеза 130–190 °С, время пребывания реагентов в реакторе 0.5–4 ч, содержание катализатора в реакционной смеси 0–1.5 масс. %.

Выводы. Рекомендованы технологические параметры синтеза пропиленкарбоната, протекающего в реакторе периодического действия. Показано, что осуществление процесса при начальном молярном соотношении пропиленгликоля и карбамида 3:1, при температуре 170 °С и времени пребывания 2 ч позволяет получать пропиленкарбонат с достаточно высоким выходом – 80%.

Ключевые слова: циклокарбонаты, пропиленкарбонат, пропиленгликоль, карбамид, катализ.

Для цитирования: Сулимов А.В., Овчарова А.В., Кравченко Г.М., Сулимова Ю.К. Изучение закономерностей синтеза пропиленкарбоната взаимодействием пропиленгликоля с карбамидом. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):55-61. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-55-61>

Investigation of propylene carbonate synthesis regularities by the interaction of propylene glycol with carbamide

Aleksandr V. Sulimov[@], Anna V. Ovcharova, Grigory M. Kravchenko, Yulia K. Sulimova

Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: epoxide@mail.ru

Objectives. Cyclic carbonates are important products of organic synthesis, which are widely used as solvents, catalysts, and reagents for the production of various compounds (in particular, urethane-containing polymers) by the non-isocyanate method. The process of carbamide alcoholysis with polybasic alcohols is a promising method for the synthesis of cyclic carbonates. The purpose of this study is to determine the reaction conditions for the interaction of propylene glycol with carbamide in the presence of zinc acetate as a catalyst.

Methods. We conducted experiments to study the synthesis of propylene carbonate in a batch laboratory apparatus. Moreover, we analyzed the starting reagents and final products using gas-liquid chromatography.

Results. We studied the synthesis of propylene carbonate by carbamide alcoholysis with propylene glycol in the presence of a catalyst (zinc acetate) by varying the following parameters: initial molar ratio of propylene glycol/carbamide = (0.5–5):1, synthesis temperature 130–190 °C, reagent residence time in the reactor 0.5–4 h, and the catalyst amount in the reaction mixture 0–1.5 wt %.

Conclusions. We determined the technological parameters of propylene carbonate synthesis in a batch reactor. Moreover, we showed that the process allowed the production of propylene carbonate with a sufficiently high yield of 80%—at the initial molar ratio of propylene glycol/carbamide = 3:1, temperature 170 °C, and residence time 2 h.

Keywords: cyclocarbonates, propylene carbonate, propylene glycol, carbamide, catalysis.

For citation: Sulimov A.V., Ovcharova A.V., Kravchenko G.M., Sulimova Yu.K. Investigation of propylene carbonate synthesis regularities by the interaction of propylene glycol with carbamide. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):55-61 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-55-61>

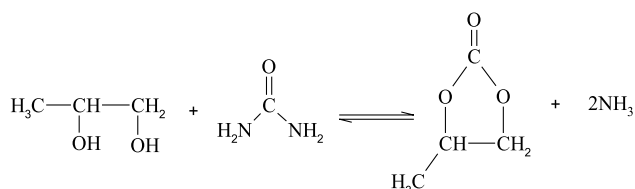
ВВЕДЕНИЕ

Пропиленкарбонат является важным продуктом органического синтеза. Обладая рядом ценных свойств, он находит широкое применение как растворитель и промежуточный продукт в различных синтезах. Его использование в качестве растворителя обусловлено хорошей растворяющей способностью, низкой токсичностью, биоразлагаемостью и высокой температурой кипения. Пропиленкарбонат применяется при получении полиакрилонитрильных волокон, при разделении CO₂ и H₂S, в качестве компонента смазочных масел, гидравлических жидкостей и электролитов в литий-ионных аккумуляторных батареях и пр. [1]. Кроме того, как сырьевой компонент пропиленкарбонат используется для получения полимерных композиций в фармацевтике [2], при синтезе диметилкарбоната [3] и др.

В настоящее время пропиленкарбонат в промышленных масштабах производится прямым циклокарбоксилированием оксида пропилена диоксидом углерода при катализе солями щелочных металлов, аммония, фосфинами и комплексами метал-

лов [4]. Однако данный метод, кроме традиционных недостатков, присущих гомогенно-каталитическим процессам, характеризуется довольно жесткими условиями реализации (температура 200 °C и давление 5–10 МПа) [5]. Требования экономического и экологического характера диктуют необходимость разработки новых каталитических систем и технологических процессов синтеза пропиленкарбоната.

Одним из перспективных методов получения пропиленкарбоната является взаимодействие пропиленгликоля и карбамида [6]:



Несомненное преимущество данного процесса состоит в том, что в его основе лежит доступное сырье, которое к тому же может быть получено на основе возобновляемых источников. В частности,

карбамид в промышленных условиях получают взаимодействием аммиака и диоксида углерода; запасы последнего в окружающей среде практически неисчерпаемы [7, 8]. Пропиленгликоль в промышленных масштабах вырабатывается на основе оксида пропилена. Однако уже сегодня, когда химический рынок перенасыщен био-глицерином, появляется значительное число работ, связанных с его трансформацией в пропиленгликоль [9, 10], и в перспективе доля пропиленгликоля будет только возрастать [11]. Обобщенно, возможные варианты сырьевого обеспечения процесса получения пропиленкарбоната можно представить в виде схемы (рис. 1).

Бесспорный интерес представляет прямое циклокарбоксилирование оксида пропилена или пропиленгликоля. Однако такой процесс, даже будучи реализованным в промышленных масштабах, характеризуется определенными недостатками (необходимость применения очень высоких давлений и др.) [5]. Стоит отметить работы, рассматривающие каталитиче-

ские системы на основе ионных жидкостей, различных комплексов металлов [12–14], использование которых позволяет проводить реакцию циклокарбоксилирования оксида пропилена диоксидом углерода в условиях низких температур и давлений. Несмотря на довольно высокий выход пропиленкарбоната (более 90–95%), получение подобных каталитических систем является весьма сложным и дорогостоящим процессом, что ставит под сомнение возможность их промышленного использования, по крайней мере в ближайшем будущем.

Использование пропиленгликоля и карбамида для получения пропиленкарбоната позволяет осуществлять процесс в более мягких условиях при более низких температурах (130–180 °С) и давлениях (0.05–0.1 МПа) [15]. Возможность его реализации определяется наличием эффективных каталитических систем. Из литературных данных [15, 16] известно, что ацетаты металлов способны катализировать процесс взаимодействия пропиленгликоля с карбамидом с образованием пропиленкарбоната.

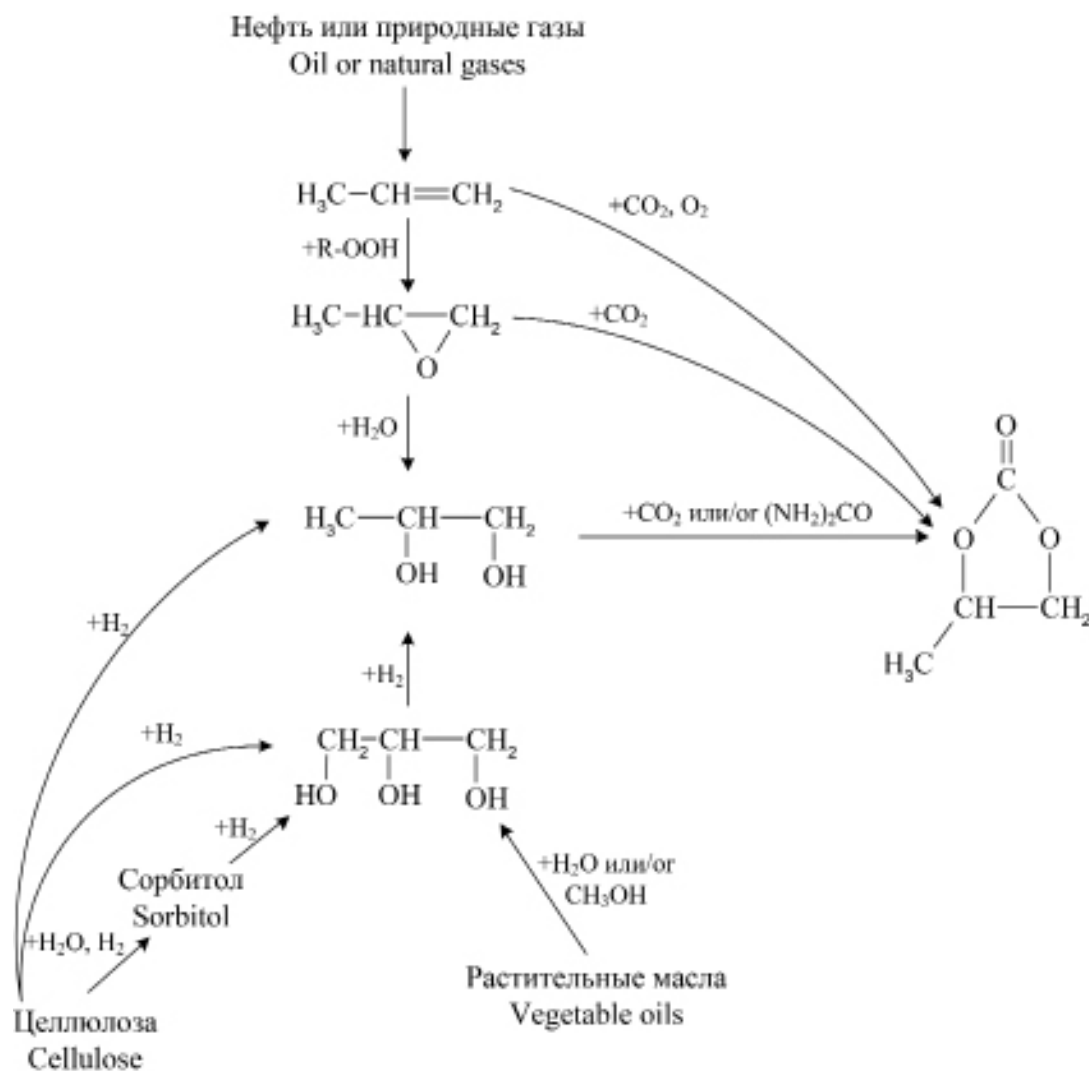


Рис. 1. Возможные пути синтеза пропиленкарбоната.
Fig. 1. Possible routes for the synthesis of propylene carbonate.

Причем наибольшую активность в рассматриваемом процессе проявляет ацетат цинка [16]. В этой связи в работе исследованы закономерности синтеза пропиленкарбоната взаимодействием пропиленгликоля с карбамидом при катализе ацетатом цинка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались следующие реактивы: пропиленгликоль квалификации х.ч., карбамид квалификации ч.д.а., ацетат цинка квалификации ч.д.а.

Синтез пропиленкарбоната проводили на лабораторной установке периодического действия, состоящей из стеклянного реактора с электрообогревом, обратного холодильника, системы измерения и регулирования температуры и магнитного перемешивающего устройства. В реактор загружали расчетное количество пропиленгликоля, карбамида, ацетата цинка, начинали нагрев и перемешивание реакционной смеси. По достижении заданной температуры фиксировали время начала синтеза. Реакционная масса выдерживалась в течение определенного времени (0.5–4 ч) при постоянной температуре (130–190 °C). По окончании синтеза из реакционной массы отбирали пробы (0.5 г) и количественно растворяли их в избытке абсолютного изопропилового спирта.

Анализ реакционных смесей на содержание пропиленгликоля и пропиленкарбоната проводили газохроматографическим методом на приборе «Хромос ГХ-1000», снабженном пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке VB-1701 (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм). Газ-носитель – гелий, скорость его потока через колонку 60 мл·мин⁻¹. Температуры испарителя и термостата колонок поддерживались на значениях 200 и 150 °C, соответственно. Используемая методика была оценена по результатам 5–7 параллельных опытов, и их средняя квадратичная ошибка не превышала 5%. Выход пропиленкарбоната осуществляли в расчете на карбамид.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Термодинамические расчеты рассматриваемой реакции при стандартных условиях ($p = 0.1013$ МПа и $T = 298.15$ К), основанные на справочных данных [17], показывают, что изменение энтальпии (ΔH) и изменение свободной энергии Гиббса (ΔG) реакции составляют 51.60 и 13.99 кДж/моль, соответственно. Положительное изменение энтальпии означает, что реакция взаимодействия пропиленгликоля с карбамидом протекает с поглощением тепла. В этой связи повышение температуры процесса будет способствовать смещению равновесия в сторону продуктов реакции. Однако положительное изменение свободной энергии Гиббса указывает на то, что реакция не может протекать при температуре 298.15 К. Зависимость ΔG от температуры реакции представлена на рис. 2.

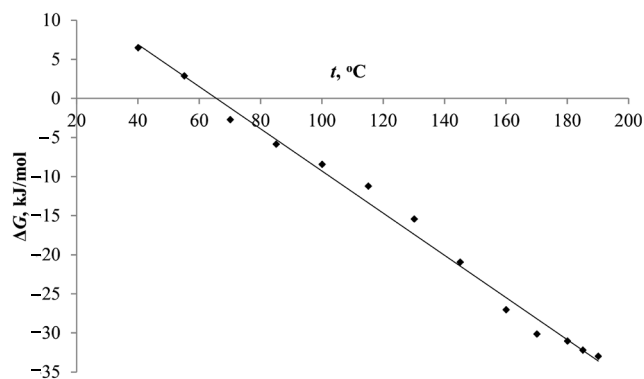


Рис. 2. Зависимость ΔG реакции от температуры.
Fig. 2. Dependence of ΔG of the reaction on temperature.

Изобарно-изотермический потенциал уменьшается с увеличением температуры реакции и становится равным нулю при 62 °C (335 К). Это говорит о том, что при температурах выше указанной реакция может протекать в прямом направлении.

Константа равновесия реакции при температуре 130 °C составляет 99.8, а при температуре 190 °C достигает значения 5271.3, что свидетельствует о существенном смещении равновесия в сторону продуктов реакции при повышении температуры до 190 °C.

Таким образом, проведенные расчеты показывают, что синтез пропиленкарбоната из пропиленгликоля и карбамида термодинамически возможен. Однако для увеличения скорости процесса и сокращения времени, необходимого для достижения равновесия, следует также учитывать и кинетические факторы.

Опираясь на результаты, полученные расчетным путем, влияние температуры на выход пропиленкарбоната исследовали в интервале 130–190 °C (рис. 3).

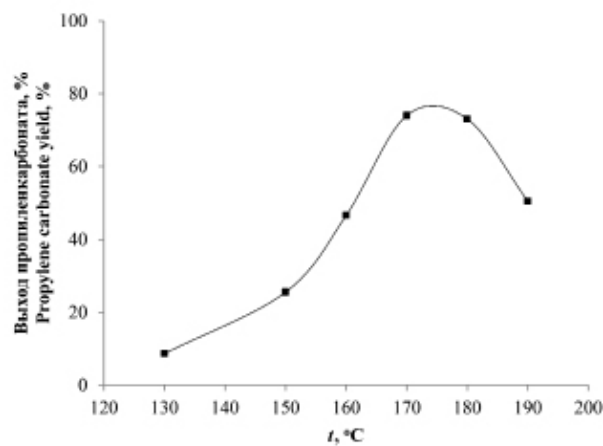


Рис. 3. Зависимость выхода пропиленкарбоната от температуры синтеза (начальное молярное соотношение пропиленгликоль/карбамид = 1:1, содержание катализатора 1 масс. %, длительность синтеза 2 ч).

Fig. 3. Dependence of the propylene carbonate yield on the synthesis temperature (initial molar ratio propylene glycol/carbamide = 1:1, catalyst content 1 wt %, synthesis time 2 h).

Анализ результатов показывает, что с увеличением температуры до 170–180 °С наблюдается повышение выхода пропиленкарбоната. Дальнейшее увеличение температуры приводит к уменьшению выхода целевого продукта, что, очевидно, связано с протеканием побочных процессов (например, олигомеризации пропиленкарбоната). Таким образом, для осуществления процесса целесообразно поддерживать температуру в интервале 170–180 °С. В этих условиях достигается выход пропиленкарбоната 74–75%.

Для оценки влияния начального мольного соотношения пропиленгликоль/карбамид на выход пропиленкарбоната проведена серия экспериментов при варьировании данного показателя в интервале (0.5–5):1. Полученные результаты представлены на рис. 4.

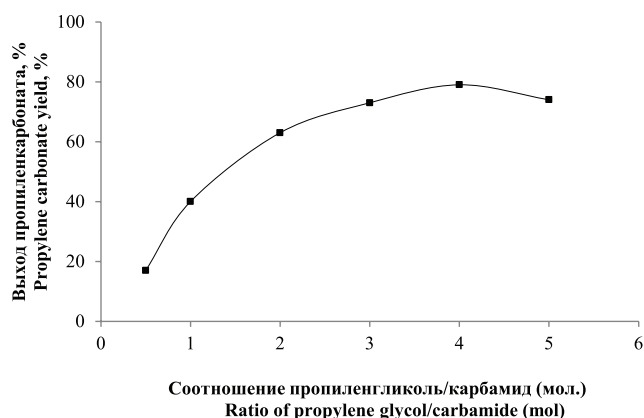


Рис. 4. Зависимость выхода пропиленкарбоната от начального соотношения пропиленгликоль/карбамид (температура синтеза 170 °С, содержание катализатора 1 масс. %, длительность синтеза 2 ч).

Fig. 4. Dependence of the propylene carbonate yield on the initial propylene glycol/carbamide ratio (synthesis temperature 170 °С, catalyst content 1 wt %, synthesis time 2 h).

Из рис. 4 видно, что заметное увеличение выхода пропиленкарбоната наблюдается при увеличении соотношения реагентов до 4:1. Рекомендуется осуществлять синтез пропиленкарбоната в присутствии 3–4-кратного мольного избытка пропиленгликоля. Непрореагировавший пропиленгликоль предполагается выделять из реакционной массы с использованием известных массообменных процессов и возвращать рециклом на стадию химического превращения.

На основании характера зависимости выхода пропиленкарбоната от времени проведения синтеза (рис. 5) выбрано оптимальное значение этого показателя: 2–2.5 ч. Увеличение времени реакции сверх указанного нежелательно, так как приводит к некоторому снижению выхода пропиленкарбоната, что, вероятнее всего, связано с участием целевого продукта в дальнейших превращениях.

На завершающем этапе работы была изучена зависимость выхода пропиленкарбоната от содержания катализатора в реакционной смеси (рис. 6).

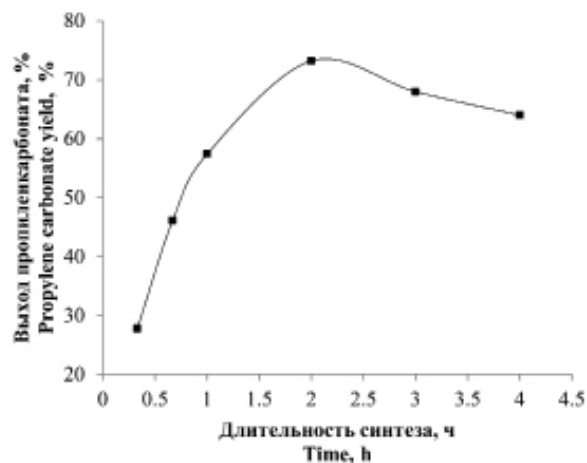


Рис. 5. Зависимость выхода пропиленкарбоната от длительности синтеза (температура синтеза 170 °С, начальное мольное соотношение пропиленгликоль/карбамид = 3:1, содержание катализатора 1 масс. %).

Fig. 5. Dependence of the propylene carbonate yield on the duration of the synthesis (synthesis temperature 170 °С, initial molar ratio of propylene glycol/carbamide = 3:1, catalyst content 1 wt %).

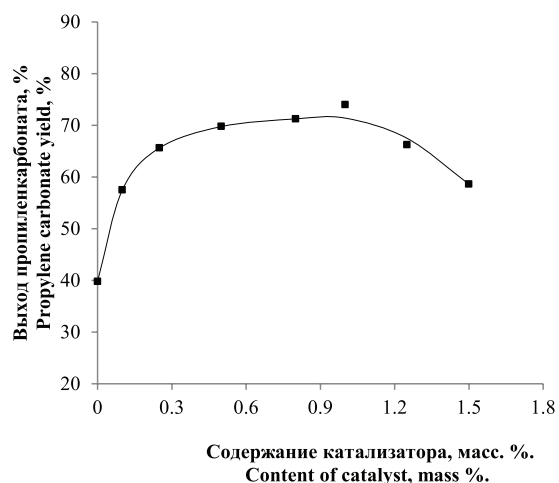


Рис. 6. Зависимость выхода пропиленкарбоната от содержания катализатора (температура синтеза 170 °С, начальное мольное соотношение пропиленгликоль/карбамид = 3:1, длительность синтеза 2 ч).

Fig. 6. Dependence of the propylene carbonate yield on the catalyst content (synthesis temperature 170 °С, initial molar ratio of propylene glycol/carbamide = 3:1, synthesis time 2 h).

Как и следовало ожидать, увеличение содержания катализатора в реакционной смеси способствует росту выхода пропиленкарбоната. Такая зависимость, по всей видимости, объясняется увеличением

скорости процесса и за одинаковый промежуток времени (2 ч) при более высоком содержании катализатора образуется большее количество пропиленкарбоната. Такая тенденция сохраняется вплоть до содержания катализатора 1 масс. %. При дальнейшем увеличении концентрации катализатора пропиленкарбонат, находящийся в реакционной смеси, может принимать участие в побочных превращениях и его выход снижается, что подтверждается установленной зависимостью.

Следует также отметить, что рассматриваемая реакция может протекать и в отсутствие катализатора. При закрепленных параметрах (температура 170 °С, соотношение пропиленгликоль/карбамид = 3:1, длительность контакта 2 ч) выход пропиленкарбоната не превышает 40%. Достигнутое значение относительно невелико и вряд ли некаталитический процесс может рассматриваться в качестве альтернативного. Однако установленный факт имеет важное значение и должен учитываться при даль-

нейшем изучении кинетики процесса получения пропиленкарбоната.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термодинамические расчеты и кинетические исследования реакции взаимодействия пропиленгликоля с карбамидом в присутствии ацетата цинка в качестве катализатора позволили выявить область значений параметров процесса, обеспечивающих достижение высоких выходов целевого продукта (75–80%). На основе анализа полученных данных сформулированы рекомендации по значениям технологических параметров (температура 170–180 °С, начальное соотношение пропиленгликоль/карбамид (2–3):1, длительность синтеза 1.5–2 ч и содержание катализатора 1 масс. %).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shaikh A.G., Sivaram S. Organic Carbonates. *Chem. Rev.* 1996;96(3):951-976. <https://doi.org/10.1021/cr950067i>
2. Debotton N., Dahan A. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. *Med. Res. Rev.* 2017;37(1):52-97. <https://doi.org/10.1002/med.21403>
3. Zhou J., Dongfang W., Zhang B., Guo Y. Synthesis of propylene carbonate from urea and 1,2-propylene glycol over metal carbonates. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* 2011;17(3):323-331. <https://doi.org/10.2298/CICEQ101123018Z>
4. Suib S.L. (Ed.) *New and Future Developments in Catalysis*. Elsevier: Amsterdam; 2013. 478 p. ISBN 978-0-444-53882-6
5. Darensbourg D.J., Holtcamp M.W. Catalysts for the reactions of epoxides and carbon dioxide. *Coord. Chem. Rev.* 1996;153:155-174. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(95\)01232-X](https://doi.org/10.1016/0010-8545(95)01232-X)
6. Shukla K., Srivastava V.C. Synthesis of organic carbonates from alcoholysis of urea: A review. *Catal. Rev.* 2017;59(1):1-43. <https://doi.org/10.1080/01614940.2016.1263088>
7. Aresta M., Dibenedetto A. Utilisation of CO₂ as a chemical feedstock: opportunities and challenges. *Dalton Transactions*. 2007;28:2975-2992. <https://doi.org/10.1039/B700658F>
8. Mikkelsen M., Jorgensen M., Krebs F.C. The teraton challenge. A review of fixation and transformation of carbon dioxide. *Energ. Environ. Sci.* 2010;3(1):43-81. <https://doi.org/10.1039/B912904A>
9. Dasari M.A., Kiatsimku P.-P., Sutterlin W.R., Suppes G.J. Low-pressure hydrogenolysis of glycerol to propylene glycol. *Appl. Catal. A-G.* 2005;281(1):225-231. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2004.11.033>
10. Maris E.P., Davis R.J. Hydrogenolysis of glycerol over carbon-supported Ru and Pt catalysts. *J. Catal.* 2007;249(2):328-337. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2007.05.008>
11. Xiu Z.-L., Zeng A.-P. Present state and perspective of downstream processing of biologically produced 1,3-propanediol and 2,3-butanediol. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2008;78(6):917-926. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1387-4>
12. Sulimov A.V., Ovcharova A.V., Ovcharov A.A., Ryabova T.A., Kravchenko G.M., Lysanov S.A. Synthesizing cyclic carbonates from olefin oxides and carbon dioxide. I: Catalysis with ionic liquids. *Catalysis in Industry*. 2016;8(4):300-309. <https://doi.org/10.1134/s2070050416040103>
13. Decortes A., Castilla A.M., Kleij A.W. Salen-Complex-Mediated Formation of Cyclic Carbonates by Cycloaddition of CO₂ to Epoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010;49(51):9822-9837. <https://doi.org/10.1002/anie.201002087>
14. Sheng, X., Guo H., Qin Y., Wang X., Wang F. A novel metalloporphyrin-based conjugated microporous polymer for capture and conversion of CO₂. *RSC Advances*. 2015;5(40):31664-31669. <https://doi.org/10.1039/C4RA16675B>
15. Li Q., Zhao N., Wei W., Sun Y. Catalytic performance of metal oxides for the synthesis of propylene carbonate from urea and 1,2-propanediol. *J. Mol. Catal. A-Chem.* 2007;270(1):44-49. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.01.018>
16. Zhao X., Sun N., Wang S., Li F. Synthesis of Propylene Carbonate from Carbon Dioxide and 1,2-Propylene Glycol over Zinc Acetate Catalyst. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008;47(5):1365-1369. <https://doi.org/10.1021/ie070789n>
17. Gurvich L.V., Veyts I.V., Medvedev V.A. Thermodynamic properties of individual substances. Vol. 1, part 1. New York, United States: 1989. 551 p.

Об авторах:

Сулимов Александр Владимирович, доктор технических наук, профессор кафедры «Химические и пищевые технологии», Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева (606000, Россия, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Гайдара, д. 49). Scopus Author ID 56497239500, ResearcherID K-5437-2015, <https://orcid.org/0000-0002-8399-6231>

Овчарова Анна Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры «Химические и пищевые технологии», Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева (606000, Россия, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Гайдара, д. 49). Scopus Author ID 55263080200

Кравченко Григорий Михайлович, магистрант кафедры «Химические и пищевые технологии», Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева (606000, Россия, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Гайдара, д. 49).

Сулимова Юлия Константиновна, магистрант кафедры «Химические и пищевые технологии», Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева (606000, Россия, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Гайдара, д. 49). <https://orcid.org/0000-0003-4417-884X>

About the authors:

Aleksandr V. Sulimov, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Department of Chemical and Food Technologies, Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (49, Gaidara ul., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod oblast, 606000, Russia). Scopus Author ID 56497239500, ResearcherID K-5437-2015, <https://orcid.org/0000-0002-8399-6231>

Anna V. Ovcharova, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of Chemical and Food Technologies, Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (49, Gaidara ul., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod oblast, 606000, Russia). Scopus Author ID 55263080200

Grigory M. Kravchenko, Master Student, Department of Chemical and Food Technologies, Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (49, Gaidara ul., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod oblast, 606000, Russia).

Yulia K. Sulimova, Master Student, Department of Chemical and Food Technologies, Nizhny Novgorod State Technical University n.a. R.E. Alekseev (49, Gaidara ul., Dzerzhinsk, Nizhny Novgorod oblast, 606000, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-4417-884X>

*Поступила: 23.12.2019; Получена после доработки: 07.02.2020; Принята к опубликованию: 17.02.2020.
Submitted: December 23, 2019; Reviewed: February 07, 2020; Accepted: February 17, 2020.*

Расчет составов дисперсных наполненных полимерных композиционных материалов с разной структурой

Ч.Н. Нгуен, М.В. Саньярова[@], И.Д. Симонов-Емельянов

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: sanyarova.minzalya@mail.ru

Цели. Цель работы – предоставить расчеты по составам дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалов (ДНПКМ) с разными наполнителями и структурами, а также показать существенные различия при выражении состава в массовых и объемных единицах.

Методы. В работе приведены расчеты составов в массовых и объемных единицах для различных видов структур дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалов согласно их классификации: разбавленные, низконаполненные, средненаполненные и высоконаполненные системы.

Результаты. Для расчетов использованы наполнители с плотностью от 0.00129 (воздух) до 22.0 г/см³ (осмий) и полимерные матрицы с плотностью от 0.8 до 1.5 г/см³, которые охватывают практически все известные наполнители и полимерные матрицы, используемые для создания ДНПКМ. Представлены обобщенные зависимости содержания наполнителей от отношения плотности наполнителя к плотности полимерной матрицы для ДНПКМ с разными видами дисперсной структуры. Показано, что для описания разных видов структур ДНПКМ – разбавленные, низконаполненные, средненаполненные и высоконаполненные – необходимо в расчетах использовать только объемные соотношения компонентов. Составы, представленные в массовых единицах, не описывают построение структур ДНПКМ, так как при одном составе в объемных единицах можно получить для разных наполнителей разное соотношение компонентов.

Выводы. Зависимости свойств ДНПКМ следует представлять в координатах свойство-содержание дисперсной фазы только в объемных единицах (об. % или об. д.), так как структура определяет свойства. Составы, представленные в массовых единицах, необходимы для получения навесок при получении ДНПКМ. Приведены формулы для расчета и перевода составов ДНПКМ из объемных в массовые единицы и наоборот.

Ключевые слова: полимеры, наполнители, дисперсно-наполненные полимерные композиционные материалы, структура, свойства.

Для цитирования: Нгуен Ч.Н., Саньярова М.В., Симонов-Емельянов И.Д. Расчет составов дисперсных наполненных полимерных композиционных материалов с разной структурой. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):62-66. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-62-66>

Calculating the composition of dispersion-filled polymer composite materials of various structures

Chong N. Nguyen, Minzalya V. Sanyarova[@], Igor D. Simonov-Emel'yanov

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: sanyarova.minzalya@mail.ru

Objectives. The aim is to calculate the composition of dispersion-filled polymer composite materials with different fillers and structures and to highlight differences in the expression of said composition in mass and volume units.

Methods. The paper presents the calculation of compositions in mass and volume units for various types of structures comprising dispersion-filled polymer composite materials according to their classification: diluted, low-filled, medium-filled, and highly-filled systems.

Results. For calculations, we used fillers with densities ranging from 0.00129 (air) to 22.0 g/cm³ (osmium) and polymer matrices with densities between 0.8 g/cm³ and 1.5 g/cm³, which represent almost all known fillers and polymer matrices used to create dispersion-filled polymer composite materials. The general dependences of the filler content on the ratio of the filler density to the density of the polymer matrix for dispersion-filled polymer composite materials with different types of dispersed structures are presented. It is shown that to describe structures comprising different types of dispersion-filled polymer composite materials (diluted, low-filled, medium-filled, and highly-filled) it is necessary to use only the volume ratios of components in the calculations. Compositions presented in mass units do not describe the construction of dispersion-filled polymer composite material structures because using the same composition in volume units, different ratios of components can be obtained for different fillers.

Conclusions. The dependences of the properties of dispersion-filled polymer composite materials should be represented in the coordinates of the property – content of the dispersed phase only in volume units (vol % or vol. fract.) because the structure determines the properties. Compositions presented in mass units are necessary for receiving batches upon receipt of dispersion-filled polymer composite materials. Formulas are given for calculating and converting dispersion-filled polymer composite material compositions from bulk to mass units, and vice versa.

Keywords: polymers, fillers, dispersion-filled polymer composite materials, structure, properties.

For citation: Nguyen Ch.N., Sanyarova M.V., Simonov-Emel'yanov I.D. Calculating the composition of dispersion-filled polymer composite materials of various structures. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):62-66 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-62-66>

Проектирование, расчет составов и определение содержания исходных компонентов в дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалах (ДНПКМ) с разной структурой технологии, как правило, выполняют в массовых единицах (масс. д. или масс. %) [1–5]. Массовые единицы указывают на присутствие в ДНПКМ и навесках исходных компонентов, но не отражают построение различных видов дисперсных структур, которые согласно классификации делятся на: разбавленные (РС), низконаполненные (ННС), средненаполненные (СНС) и высоконаполненные системы (ВНС) [6].

Анализ научно-технической литературы показал, что авторы многочисленных статей, рассуждая о структуре и свойствах ДНПКМ, приводят данные и зависимости свойств от содержания дисперсной фазы чаще всего в массовых единицах.

Тезис полимерного материаловедения о том, что структура определяет свойства, остается единственным верным. Однако структуру ДНПКМ и ее пара-

метры можно описать только в объемных единицах (об. д. или об. %), так как при использовании массовых единиц следует учитывать соотношение плотностей исходных компонентов в дисперсной системе. Поэтому при постоянной объемной доле (ϕ_v , об. д.), например, 0.16 об. д., дисперсной фазы наполнителя с разной плотностью частиц (от 0.00129 до 22.0 г/см³) в ДНПКМ, ее массовая доля будет изменяться от 0.0007 до 0.96 масс. д. при постоянной плотности полимерной матрицы [7]. Расчеты были выполнены для наполнителей с плотностью от 0.00129 (воздух) до 22.0 г/см³ (осмий), что практически охватывает все известные наполнители для полимерных композиционных материалов.

На рис. 1 приведены зависимости содержания дисперсной фазы в ДНПКМ, выраженной в массовых долях, при разных плотностях полимерной матрицы (0.8–1.5 г/см³) и постоянном значении содержания наполнителя в объемных долях (0.16 об. д.) от плотности наполнителя.

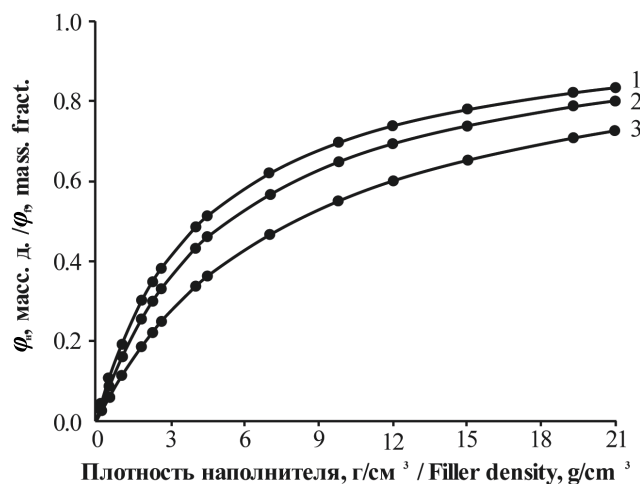


Рис. 1. Зависимость содержания наполнителя φ_n в массовых долях (масс. д.) в ДНПКМ с плотностью полимерной матрицы $\rho_p = 0.8$ г/см³ (1), 1.0 г/см³ (2), 1.5 г/см³ (3) при постоянном объемном содержании $\varphi_n = 0.16$ об. д. от плотности наполнителя.

Fig. 1. Dependence of filler content φ_f in mass fractions (mass fract.) in DFPCM with a polymer matrix density of $\rho_p = 0.8$ g/cm³ (1), 1.0 g/cm³ (2), 1.5 g/cm³ (3) at constant volumetric content $\varphi_f = 0.16$ vol. fract. on the density of filler.

Приведенные данные показывают, что при постоянных параметрах структуры ($\varphi_n = 0.16$ об. д.) состав ДНПКМ, выраженный в массовых единицах (масс. д.), определяется значением истинной плотности наполнителя и матрицы и изменяется от 0.0007 до 0.96 масс. д.

В обобщенном виде приведенную на рис. 1 зависимость можно представить в координатах от отношения плотностей наполнителя к полимерной матрице. В этом случае получают одну кривую, которая не зависит от плотности полимерной матрицы, а для определения содержания дисперсной фазы в массовых единицах при постоянной объемной доле (0.16 об. д.) вначале следует рассчитать отношение плотностей ρ_n / ρ_p для конкретного ДНПКМ (рис. 2).

На этом примере убедительно показано, что параметры структуры ДНПКМ можно корректно описать только в объемных единицах (об. д. или об. %). В этом случае они не зависят от плотности дисперсного наполнителя и полимерной матрицы, что позволяет сравнивать результаты для наполненных систем с разными наполнителями и матрицами.

Таким образом, проектировать составы ДНПКМ с комплексом заданных свойств и представлять зависимости следует только в объемных единицах (об. д. или об. %), как показано в работе [7].

Пересчитать составы ДНПКМ с массовых единиц ($\varphi_{\text{масс.д.}}$) на объемные ($\varphi_{\text{об.д.}}$) и наоборот можно для двухфазной системы (наполнитель + полимерная матрица) по следующим соотношениям [6]:

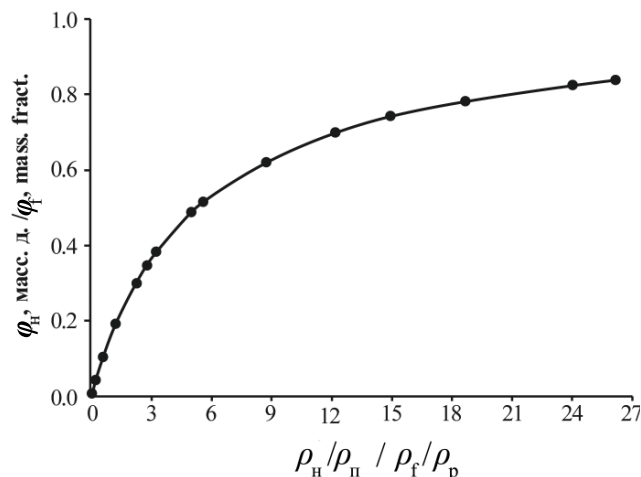


Рис. 2. Зависимость содержания наполнителя φ_n в массовых долях (масс. д.) в ДНПКМ при постоянном объемном содержании $\varphi_n = 0.16$ об. д. от отношения плотности наполнителя к плотности полимерной матрицы.

Fig. 2. Dependence of filler content φ_f in mass fractions (mass fract.) in a DFPCM on the density ratio of the filler to the polymer matrix at constant volumetric content $\varphi_f = 0.16$ vol. fract.

$$\varphi_{\text{об.д.}} = \frac{\left(\frac{\rho_p}{\rho_n} \right)}{\left(\frac{1}{\varphi_{\text{масс.д.}}} \right) + \left(\frac{\rho_p}{\rho_n} \right) - 1}, \text{ об. д.} \quad (1)$$

$$\varphi_{\text{масс.д.}} = \frac{\varphi_{\text{об.д.}}}{\varphi_{\text{об.д.}} \left(1 - \frac{\rho_p}{\rho_n} \right) + \frac{\rho_p}{\rho_n}}, \text{ масс. д.} \quad (2)$$

Содержание дисперсного наполнителя выбирают согласно классификации дисперсных систем по структурному принципу [6], значениям параметров решеток (координационное число Z и коэффициент упаковки $k_{\text{уп}}$) и обобщенного параметра структуры θ (доля полимерной матрицы для формирования прослоек между дисперсными частицами).

Согласно классификации ДНПКМ по структурному принципу, они делятся на РС, ННС, СНС и ВНС. Обобщенный параметр θ (доля полимерной матрицы в ДНПКМ для формирования полимерной прослойки между дисперсными частицами наполнителя) является основой для классификации всех ДНПКМ по структурному принципу: РС – разбавленные системы – $1.0 \geq \theta \geq 0.90$ об. д.; ННС – низконаполненные системы – $0.90 \geq \theta \geq 0.75$ об. д.; СНС – средненаполненные системы – $0.75 \geq \theta \geq 0.20$ об. д.: СНС-1 – $0.75 \geq \theta \geq 0.45$ об. д. (до предела текучести) и СНС-2 – $0.45 \geq \theta \geq 0.20$ об. д. (после предела

текучести); и ВНС – высоконаполненные системы – $0.20 \geq \theta \geq 0.0$ об. д.

Обобщенный параметр структуры θ рассчитывают при известном значении максимальной упаковки дисперсного наполнителя (φ_m) и разном содержании наполнителя по формуле [6]:

$$\theta = \frac{(\varphi_m - f^3 \varphi_{об,н})}{\varphi_m}, \quad (3)$$

где $\varphi_{об,н}$ – объемное содержание дисперсного наполнителя; $f^3 = \left(1 + \frac{2\delta}{d}\right)$ – коэффициент, учитывающий отношение толщины граничного слоя (δ) к диаметру (d) дисперсной частицы.

При толщинах граничного слоя δ от 50 до 500 нм в ДНПКМ и для дисперсных частиц с диаметром более 10 мкм для расчета содержания наполнителя можно использовать упрощенную формулу [6]:

$$\theta = \frac{(\varphi_m - \varphi_{об,н})}{\varphi_m}. \quad (4)$$

По полученным значениям обобщенного параметра θ для каждого вида структуры ДНПКМ (РС, ННС, СНС и ВНС) определяют содержание дисперсного наполнителя и соответственно состав полимерного материала.

В качестве примера ниже приведены расчеты по содержанию дисперсного наполнителя в объемных единицах при значении $\varphi_m = 0.64$ для различных дисперсных систем, согласно их классификации: разбавленные системы – 0.076 об. д., низконаполненные – 0.16 об. д., средненаполненные (для СНС-1 – 0.255 об. д. и СНС-2 – 0.34 об. д.) и высоконаполненные – 0.52 и 0.64 об. д.

Для ДНПКМ разных структур можно построить обобщенные зависимости содержания дисперсного наполнителя в массовых единицах при разных постоянных значениях содержания наполнителя в объемных единицах, которые определяют построение дисперсий различных видов структур (РС, ННС, СНС и ВНС).

На рис. 3 приведены зависимости $\varphi_{масс,н}$ в ДНПКМ при постоянных значениях $\varphi_{об,н}$, характерных для разных видов структур, от отношения плотностей наполнителя к полимерной матрице.

Для дисперсных наполнителей с разными значениями параметра φ_m определяют из формул (1) и (2) содержание наполнителя в объемных единицах ($\varphi_{об,н}$) для разных видов структур ДНПКМ (РС, ННС, СНС и ВНС) и затем находят при постоянном значении $\varphi_{масс,н}$ (рис. 3).

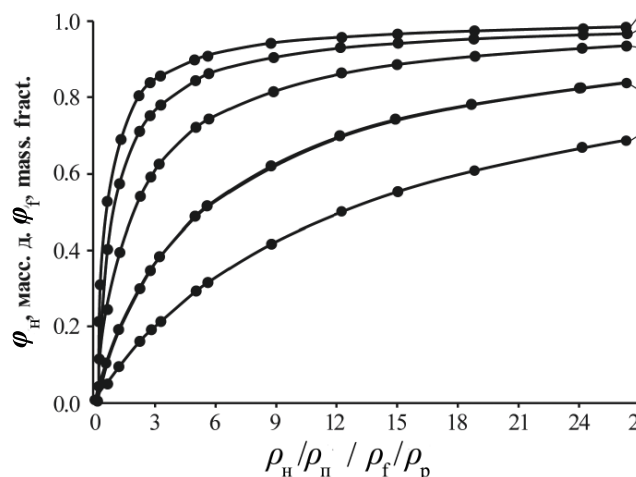


Рис. 3. Зависимость содержания наполнителя $\varphi_{масс,н}$ в массовых долях (масс. д.) в ДНПКМ от отношения плотностей $\rho_n / \rho_n : \rho_f / \rho_p$ при постоянном объемном содержании $\varphi_{об,н}$: 1 – РС, 0.076 об. д. ($\theta = 0.90$ об. д.); 2 – ННС, 0.16 об. д. ($\theta = 0.75$ об. д.); 3 – СНС, 0.255 об. д. ($\theta = 0.60$ об. д.); 4 – ВНС, 0.52 об. д. ($\theta = 0.20$ об. д.); 5 – ВНС, 0.64 об. д. ($\theta = 0.0$ об. д.).

Fig. 3. Dependence of filler content $\varphi_{масс,н}$ in mass fractions (mass fract.) in DFPCM on density ratio

ρ_f / ρ_p at constant volumetric content $\varphi_{об,н}$:
1 – DS, 0.076 vol. fract. ($\theta = 0.90$ vol. fract.);
2 – LFS, 0.16 vol. fract. ($\theta = 0.75$ vol. fract.);
3 – MFS, 0.255 vol. fract. ($\theta = 0.60$ vol. fract.);
4 – HFS, 0.52 vol. fract. ($\theta = 0.20$ vol. fract.);
5 – HFS, 0.64 vol. fract. ($\theta = 0.0$ vol. fract.).

Приведенные на рис. 3 данные по расчетам составов ДНПКМ в массовых и объемных единицах охватывают почти все известные полимерные матрицы и наполнители.

Данные о свойствах ДНПКМ, представляемые в массовых единицах, верны только для конкретной полимерной матрицы и дисперсного наполнителя. Они не связаны со структурой композиционного материала, а также не позволяют проводить сравнение одних дисперсных систем с другими. Таким образом, проектировать структуру (РС, ННС, СНС и ВНС), рассчитывать составы ДНПКМ, а также рассматривать зависимости свойство–содержание наполнителя следует только в объемных единицах.

Представленные результаты позволяют целенаправленно вести расчеты составов ДНПКМ разных видов структур, определять содержание дисперсного наполнителя как в объемных, так и массовых единицах практически для всех полимерных матриц и наполнителей, а также корректно описывать зависимости состав–свойство в объемных соотношениях компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе представлены расчеты составов для различных видов структур дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалов (ДНПКМ), согласно их классификации, в массовых и объемных единицах.

Указано, что необходимо в расчетах использовать только объемные соотношения компонентов для описания разных видов структур ДНПКМ – разбавленные (РС), низконаполненные (ННС), средне-

наполненные (СНС) и высоконаполненные (ВНС) – так как в этом случае можно сравнить между собой различные составы, потому что полученные параметры структуры не будут зависеть от плотностей компонентов. Структура определяет свойства; из этого следует, что зависимости свойств ДНПКМ следует представлять в координатах свойство–содержание дисперсной фазы только в объемных единицах (об. % или об. д.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кац Г.С., Милевски Д.В. (ред.). *Наполнители для полимерных композиционных материалов*. М.: Химия; 1981. 736 с.
2. Липатов Ю.С. *Физическая химия наполненных полимеров*. М.: Химия; 1977. 204 с.
3. Шкловский Б.И. Теория протекания и проводимость сильно неоднородных сред. *Успехи физических наук*. 1975;117(3):401.
4. Жен П. де. *Идеи скейлинга в физике полимеров*. М.: Мир; 1982. 368 с.
5. Бобрышев А.Н., Козомазов А.Н., Бабин Л.О., Соломатов В.И. *Синергетика композиционных материалов*. Л.: НПО «ОРИУС»; 1994. 153 с.
6. Симонов-Емельянов И.Д. Построение структур в дисперсно-наполненных полимерах и свойства композиционных материалов. *Пластические массы*. 2015;9-10:29-36.
7. Симонов-Емельянов И.Д. Структура и расчет составов дисперсно-наполненных эластомерных материалов в массовых и объемных единицах. *Каучук и резина*. 2019;78(1):42-45.

Об авторах:

Нгуен Чонг Нгуа, аспирант кафедры «Химия и технология переработки пластмасс и полимерных композитов» Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: nguyen.chong@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1540-2649>

Саньярова Минзала Венеровна, магистрант кафедры «Химия и технология переработки пластмасс и полимерных композитов» Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: sanyarova.minzalya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5926-4973>

Симонов-Емельянов Игорь Дмитриевич, профессор, доктор технических наук, заведующий кафедрой «Химия и технология переработки пластмасс и полимерных композитов» Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: simonov@mitht.ru. Scopus Author ID 6603181099

About the authors:

Chong N. Nguyen, Graduate Student, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: nguyen.chong@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1540-2649>

Minzalya V. Sanyarova, Master Student, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: sanyarova.minzalya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5926-4973>

Igor D. Simonov-Emel'yanov, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: simonov@mitht.ru. Scopus Author ID 6603181099

Поступила: 26.08.2019; Получена после доработки: 10.10.2019; Принята к опубликованию: 31.01.2020.
Submitted: August 26, 2019; Reviewed: October 10, 2019; Accepted: January 31, 2020.

Создание назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина для профилактики гриппа и ОРВИ

А.С. Карпова

Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

@Автор для переписки, e-mail: karpova@ipt.ru

Цели. В настоящее время одной из первостепенных задач здравоохранения в мире является профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Целью работы являлась разработка состава и технологии получения лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея для профилактики этих социально значимых заболеваний.

Методы. Для определения устойчивости лекарственной формы в зависимости от pH и температуры определяли прозрачность раствора сополимера с помощью метода турбидиметрии; значение pH определяли с помощью pH-метра со стеклянным комбинированным электродом. В дальнейшем наличие или отсутствие опалесценции раствора определяли визуально. Определение динамической вязкости раствора проводили при температуре 25.0 ± 0.5 °C методом ротационной вискозиметрии. В рамках разработки технологии подобраны оптимальные значения температуры и скорости перемешивания при растворении веществ. Количественное определение содержания активных веществ в полученном препарате проводили с помощью ранее разработанного способа с использованием ВЭЖХ. Предварительный срок годности полученного препарата устанавливали с помощью исследования стабильности методом ускоренного старения.

Результаты. Установлено, что необходимый диапазон pH разработанной лекарственной формы для обеспечения стабильности лекарственного препарата составляет 5.5–6.2. В ходе экспериментов было продемонстрировано, что добавление загустителя нецелесообразно вследствие его взаимодействия с активным веществом в процессе хранения, что недопустимо. Разработан состав лекарственного препарата в виде раствора для назального применения с содержанием 1 масс. % аминокaproновой кислоты и 0.5 масс. % сополимера 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона в водном растворе. В качестве растворителя лекарственной формы выбрали фосфатный буферный раствор с значением pH 5.5 для обеспечения стабильности раствора препарата и комфортного применения без нарушения нормального функционирования ресничек в полости носа. Подобрана оптимальная технология получения лекарственного препарата, выделены контролируемые параметры для надлежащего проведения технологического процесса. В результате исследования стабильности спрея методом ускоренного старения установлен предполагаемый срок годности разработанного препарата, составляющий 2 года.

Выводы. Предложены новый состав и технология получения готового лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея для профилактики гриппа и ОРВИ.

Ключевые слова: аминокaproновая кислота, сополимер *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина, назальный спрей, профилактика гриппа и ОРВИ.

Для цитирования: Карпова А.С. Создание назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина для профилактики гриппа и ОРВИ. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):67-75. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-67-75>

Development of a nasal spray containing aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine for use in the prevention of influenza and other viral respiratory infections

Anastasiya S. Karpova

Institute of Pharmaceutical Technology, Moscow, 121353 Russia

@Corresponding author, e-mail: karpova@ipt.ru

Objectives. Prevention of influenza and viral respiratory infections is one of the major public health problems today. The aim of the study was to develop the formulation and production conditions for a nasal spray that can be used in the prevention of influenza and other viral respiratory infections, based on aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine.

Methods. The influence of pH and temperature on the transparency of the copolymer solution was investigated using a turbidimeter to determine the optimal pH for the dosage form. The pH value was determined using a pH meter equipped with a combined glass electrode. The presence or absence of opalescence in the solution was determined visually, whereas the dynamic viscosity of the solution was determined at $25.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ using a rotational viscometer. The optimal temperature and mixing speeds were selected as part of the technological development process. Quantitation of the active substances in the resulting drug was conducted using a previously reported high performance liquid chromatography method. A preliminary evaluation of the drug's shelf life was performed via stability studies using the accelerated aging method.

Results. Drug stability was ensured when the pH range of the dosage form was between 5.5 and 6.2. The addition of a thickening agent is not advisable due to undesired interactions between the excipients and the active substances during storage. Ideally, the drug composition for nasal use was aminocaproic acid (1 wt %) and the copolymer (0.5 wt %) in aqueous solution. A phosphate buffer solution with pH 5.5 was selected as the solvent for the dosage form to ensure the stability of the drug solution and ease-of-use without any disruptions in the normal functioning of the cilia in the nasal cavity. The optimal technology for drug production was determined, and the control parameters for this process were highlighted. Drug stability studies conducted via the accelerated aging method revealed that the estimated shelf life of the dosage form was 2 years.

Conclusions. A new formulation and optimized production conditions were developed for a drug based on aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine, in the form of a nasal spray, for the prevention of influenza and other viral respiratory infections.

Keywords: aminocaproic acid, copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine, nasal spray, prevention of influenza, viral respiratory infections.

For citation: Karpova A.S. Development of a nasal spray containing aminocaproic acid and a copolymer of *N*-vinylpyrrolidone and 2-methyl-5-vinylpyridine in the prevention of influenza and other viral respiratory infections. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):67-75. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-67-75>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на развитие медицинских и фармацевтических технологий, число людей, болеющих гриппом и другими острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), ежегодно только увеличивается. Практически каждый год по всему миру возникают вспышки заболеваний, которые приводят к эпидемиям, уносящим тысячи жизней [1]. Все вышеперечисленное усугубляется смешанным характером инфекций, высокой скоростью распространения вируса, а также быстрым возникновением резистентности к соответствующим лекарственным препаратам [2].

Эффективность лечения гриппа и других ОРВИ в значительной степени определяется рациональным подбором лекарственных препаратов, предполагающих активное воздействие на причины болезни, а не на облегчение симптомов заболевания [3].

Основной задачей современной фармацевтической технологии является создание эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов, направленных на борьбу с распространенными и наиболее опасными заболеваниями. Грипп и ОРВИ являются тяжелыми и быстро распространяющимися заболеваниями. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, ежегодно заболевают до 500 млн человек в мире, из которых умирают около 650 000 человек; в России каждый год регистрируют от 27.3 до 41.2 млн заболевших¹. На сегодняшний день на мировом рынке среди множества средств для борьбы с вирусом гриппа и ОРВИ лишь малая часть лекарственных препаратов обладает доказанной противовирусной активностью².

Создание инновационных лекарственных препаратов, направленных на профилактику и борьбу с гриппом и ОРВИ, является первостепенной задачей. При этом, основываясь на механизме проникновения вируса гриппа в организм человека [4], можно сделать вывод о том, что одной из перспективных лекарственных форм для данных препаратов является назальный спрей [5, 6].

В качестве основы для создания лекарственного средства предлагается комбинация активных веществ: аминокaproновой кислоты (далее – АКК) и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (далее – сополимер). Водный раствор с мольным соотношением АКК и сополимера 2:1 обладает выраженной противовирусной активностью при введении назально, что доказано в опытах на белых беспородных мышах [7, 8].

Цель работы заключалась в оптимизации состава и технологии получения лекарственного препарата на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина в форме назального спрея.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Активные вещества разрабатываемого препарата – это аминокaproновая кислота (*Полисинтез*, Россия) в концентрации 1 масс. % и сополимер 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона, характеризующийся средневязкостной молекулярной массой 27 кДа и количеством пиридиновых звеньев 32 мол. % (*Институт фармацевтических технологий*, Россия) в концентрации 0.5 масс. % в водном растворе. В процессе разработки модельных растворов осуществляли подбор концентраций вспомогательных веществ и выбор оптимальной технологии получения лекарственного препарата. В работе использовали следующие вещества: сорбитол (*Химмед*, Россия); полиэтиленгликоль (далее – ПЭГ) 4000 (*Норкем*, Россия; ТУ 20.16.40-008-71150986-2019); карбоксиметилцеллюлоза (далее – Na-КМЦ), 7LF (*ASHLAND*, США); глицерин (*Химмед Синтез*, Россия; ГОСТ 6259-57); полисорбат 80 (*Oleon*, Бельгия); поливинилпирролидон (*АК Синтез*, Россия); Avicel® RC 591 (*FMC*, США; United States Pharmacopeia); Vivapur® MCG 811 P (*JRS PHARMA*, Финляндия); полиэтиленгликоль 1500 (*Clariant*, Швейцария, PEG-32); бензалкония хлорид (CAS 63449-41-2, *Sigma-Aldrich*, США); вода очищенная (фармакопейная статья ФС.2.2.0020.18). Буферные растворы готовили согласно Государственной фармакопее (ГФ) XIV³, используя следующие компоненты: калия дигидрофосфат (CAS 7778-77-0, *Химмед*, Россия); динатрия гидрофосфат (CAS 7558-79-4, *Химмед*, Россия); натрия гидроксид (*Химмед Синтез*, Россия; ГОСТ 4328-77 изм. 1, 2). Так как сополимер – это термо- и pH-чувствительный полимер, изучали влияние pH и температуры на прозрачность раствора

¹ [Электронный ресурс] Ситуация по гриппу в России и мире. Министерство здравоохранения РФ ФГБУ НИИ гриппа. ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского. URL: <http://www.influenza.spb.ru/system/> (дата обращения: 22.09.2019). [The situation of influenza in Russia and the world. Ministry of Health of the Russian Federation. FSBI Research Institute of Influenza. D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology. Available from: <http://www.influenza.spb.ru/system/> [Accessed September 22, 2019] (in Russ.)]

² Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Part I: Recommendations of World Health Organization. Available from: https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_use_antivirals_20090820/en/ [Accessed September 17, 2019].

³ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. [The State Pharmacopeia of the Russian Federation. 14th ed. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018 (in Russ.)]

сополимера с помощью турбидиметра (измеритель мутности WaterLiner WTM-86, *Metronx*, Россия), а также проводили подбор состава буферной системы; показатель pH растворов определяли с помощью pH-метра (*Эконикс-Эксперт*, Россия) с электродом стеклянным комбинированным ЭСК-10601 (*Измерительная Техника*, Россия). В дальнейшем при разработке технологии получения лекарственной формы, наличие и отсутствие опалесценции раствора определяли визуально.

Для эффективного распределения лекарственного средства в носовой полости и увеличения вязкости раствора проводили исследования по подбору загустителей. Измерение значений динамической вязкости проводили при температуре 25.0 ± 0.5 °C методом ротационной вискозиметрии с помощью вискозиметра Brookfield DV2T (*Brookfield Engineering Laboratories*, США). Перед измерением исследуемый образец термостатировали в течение 15 мин, измерения проводили в диапазоне скоростей сдвига от 0.28 до 58.0 c^{-1} , что соответствует крутящему моменту 10–90%. В ходе работ по подбору технологии приготовления спрея определяли оптимальное время растворения, в том числе в условиях охлаждения, и наличие опалесценции раствора. Контроль содержания активных веществ в приготовленном растворе осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [9] на приборе Dionex UltiMate 3000 (*Thermo Scientific*, Германия). Для определения сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина использовали колонку Luna (*Phenomenex*, США) 150×4.60 мм, заполненную сорбентом C5 с размером частиц 5 мкм и диаметром пор 10 нм (подвижная фаза А: смесь 0.1% раствора фосфорной кислоты и ацетонитрила в объемном соотношении 82:18 с добавлением 4.5 мМ раствора пентансульфоната натрия, подвижная фаза В: ацетонитрил). Для определения аминокaproновой кислоты использовали колонку NUCLEODUR C18 Pyramid, 250×4.6 мм, заполненную сферическими частицами размером 5 мкм (подвижная фаза А: 30 массовых частей метанола к 70 частям раствора 1% H_3PO_4 + 10 мМ пентансульфонат натрия + 15 мМ K_2HPO_4 ; подвижная фаза В: метанол). Для получения стерильного раствора его фильтровали с помощью стеклянной вакуумной системы (FilterSys AH0-1566 F, *Phenomenex*, Великобритания) на фильтрах

с размером пор 0.45 мкм и 0.22 мкм (AF0-0514, AF0-0513; *Phenomenex*, Великобритания). Изучение сроков годности лекарственного препарата проводили методом ускоренного старения с помощью климатической камеры (KK115, *Pol-Eko-Aparatura*, Польша), согласно ГФ XIV (Общая фармакопейная статья ОФС 1.1.0009.15).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор значений pH и компонентов буферного раствора

В результате комплексных исследований был разработан состав и технология получения назального спрея на основе аминокaproновой кислоты и сополимера *N*-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина.

В качестве основы для спрея использовали фосфатный буферный раствор (ФБР). Согласно ГФ XIV (Общая фармакопейная статья ОФС 1.3.0003.15), приготовили серию буферных растворов с различными значениями pH (5.0–6.6), в каждый из которых затем добавляли 0.5 масс. % сополимера. Определение стабильности растворов проводили при разных значениях температуры (25–45 °C) методом турбидиметрии.

Результаты изучения влияния pH и температуры на прозрачность раствора сополимера в буфере представлены в табл. 1. Растворы считаются прозрачными при показателе мутности до 3.0 NTU (нефелометрические единицы мутности).

Результаты исследования показали, что раствор сополимера в буфере при температуре 30 °C и при pH 6.3 и выше становился мутным, что указывает на его нестабильность. Таким образом, диапазон pH для лекарственной формы был определен в значениях 5.5–6.2.

Результаты выбора оптимального значения pH ФБР представлены в табл. 2, самым стабильным проявил себя ФБР с значением pH 5.5.

Выбор вспомогательных веществ

С целью увеличения вязкости раствора спрея и пролонгации действия лекарственного средства провели ряд экспериментов по подбору оптимальных загустителей. За образец сравнения взяли раствор зарегистрированного на рынке назального

Таблица 1. Влияние pH и температуры на прозрачность 0.5% растворов сополимера в ФБР
Table 1. Effect of pH and temperature on the transparency of the solutions

Температура, °C Temperature, °C	pH								
	5.0	5.5	6.0	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6
25	2.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	1.4	14.3
30	2.3	1.1	1.0	1.0	0.9	3.4	157	685	–
40	2.4	1.3	1.7	1.0	2.0	326	609	678	–
45	2.6	1.3	4.4	14.8	280	742	817	–	–

спрея «Африн» [11] с присутствием в составе загустителей, его анализ в лаборатории показал вязкость 500 ± 50 мПа·с при 25 °С. Для определения оптимальных технологических характеристик были использованы образцы с различными концентрациями вспомогательных веществ (табл. 3), разрешенных к медицинскому применению и часто применяемых в назальных лекарственных формах. Полученные образцы сравнивали по двум параметрам: значение pH и значение вязкости при температуре 25.0 °С. Испытание проводили при скорости сдвига 22.4 с^{-1} .

Согласно данным табл. 3, только у образцов 4 и 5 показатели значений вязкости и значений pH соответствовали необходимым требованиям. Однако

при изучении данных образцов в течение месяца у образца 4 наблюдалось незначительное снижение вязкости, тогда как у образца 5 через месяц после приготовления снизился показатель вязкости раствора до значения ниже требуемого порога (см. рисунок).

По результатам реовискосиметрических экспериментов установлено, что при длительном хранении составов с Vivapur® происходит заметное понижение динамической вязкости. В отсутствие же Vivapur® динамическая вязкость раствора остается примерно постоянной. Это указывает на выраженное межмолекулярное взаимодействие Vivapur® с остальными компонентами раствора, приводящее к нарушению стабильности системы при хранении. Химическое

Таблица 2. Изменение значений pH 0.5% растворов сополимера при хранении при 25 °С в зависимости от исходного значения pH ФБР

Table 2. Change in pH values of 0.5% copolymer solutions during storage at 25 °С depending on the initial pH value of the PBS

Срок хранения, сут Shelf life, days	Образцы ФБР / Samples PBS				
	pH 5.0	pH 5.2	pH 5.5	pH 5.8	pH 6.0
0	5.3	5.5	5.7	5.9	6.3
7	5.4	5.4	5.8	5.7	6.3
30	5.5	5.4	5.8	5.6	6.3

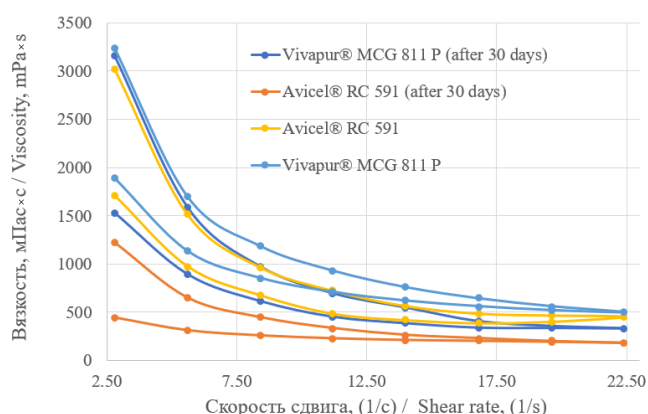
Таблица 3. Выбор вспомогательных веществ

Table 3. Optimization of the excipients

Наименование компонента в составе образца Name of the component in the sample	Изученные составы назального спрея, с содержанием веществ, мг/мл Compositions of the nasal spray, with the content of substances, mg/mL								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сорбитол Sorbitol	50		–	–	20	10	5	–	–
ПЭГ 4000 PEG 4000	–	10	–	–	10	–	–	3	–
Na-КМЦ Na-CMC	–	–	25	–	–	30	–	15	–
Глицерин Glycerin	1.5	1	–	–	–	–	1.2	–	0.5
Полисорбат 80 Polysorbate 80	0.01	–	0.05	0.1	–	–	0.2	–	–
Повидон К29-32 Povidone K29-32	–	5.5	–	–	4	–	10	5	5
Avicel® RC 591	10	–	–	–	20	–	–	–	15
Vivapur® MCG 811 P	–	–	–	20	–	–	–	10	–
ПЭГ 1500 PEG 1500	–	15	–	10	–	5	–	–	–
Изученные характеристики Parameters									
Вязкость, мПа·с при скорости сдвига 22.4 с^{-1} , и температуре 25.0 °С Viscosity, mPa·s at a shear rate of 22.4 s^{-1} and temperature of 25 °С	374	275	1315	498	452	1117	989	2546	1245
pH	6.8	6.2	5.3	6.0	6.0	5.5	5.0	5.4	6.0

взаимодействие между активным и вспомогательным веществом считается недопустимым, поэтому на основании полученных результатов было принято решение исключить компонент Vivapur® из состава композиции. При этом оптимального распределения лекарственного средства по слизистой оболочке полости носа мы предполагаем достигать не за счет понижения вязкости раствора, а за счет подбора оптимальной распылительной насадки.

Для обеспечения стабильности лекарственной формы на протяжении всего срока годности в качестве консерванта был введен бензалкония хлорид (0.15 мг/мл), как наиболее часто применяемый консервирующий агент в составах назальных спреев.



Вязкостно-скоростные кривые образцов 4 и 5, полученные при 25 °C.

Viscosity-velocity curves of samples 4 and 5 at 25 °C.

В результате проведенных исследований было установлено, что оптимальной по всем показателям является модельная смесь, состав которой представлен в табл. 4.

Отработка лабораторной технологии получения назального спрея проводилась на базе АО «Институт фармацевтических технологий». Быстрое растворение сополимера достигается только при низких значениях pH и при низкой температуре буферного раствора, поэтому с целью оптимизации процесса растворения сополимера проводили в холодной очищенной воде при постоянном перемешивании с последующим выдерживанием сополимера в холодильнике.

Контроль полученных образцов проводили по визуальным признакам (прозрачный однородный раствор без видимых механических примесей и опалесценции), а также по параметрам количественного содержания активных веществ. Из полученных данных (табл. 5) следует, что оптимальным является технологический процесс по следующей схеме:

1. Приготовление буферного раствора с pH 5.5 из растворов 1 и 2 и его фильтрация через фильтр с размером пор 0.45 мкм.
2. Охлаждение буферного раствора до температуры 15 ± 2 °C.
3. Заполнение реактора буферным раствором.
4. Добавление и растворение сополимера с последующим отстаиванием при температуре 3 ± 6 °C в течение 24 часов.

Таблица 4. Состав раствора назального спрея на 1 мл
Table 4. Composition of the solution of the nasal spray per 1 mL

Компонент Ingredient	Стандарт качества Quality standard	Количество, мг Quantity, mg
Активные вещества Active substances		
Аминокaproновая кислота (АКК) Aminocaproic acid (ACA)	Фармакопейная статья предприятия ЛС-000113-280909, изм. №1, №2 Pharmacopeia Article of the Manufacturer LS-000113-280909, Amend. 1, 2	10.00
Сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона Copolymer of 2-methyl-5-vinylpyridine and N-vinylpyrrolidone	Проект нормативной документации Normative Documentation Project	5.00
Вспомогательные вещества Excipients		
Дигидрофосфат калия Potassium dihydrogen phosphate	Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV	9.45
Гидрофосфат динатрия Disodium hydrogen phosphate	Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV	1.28
Бензалкония хлорид Benzalkonium chloride	Европейская фармакопея; Государственная фармакопея XIV European Pharmacopeia; Russian State Pharmacopeia XIV	0.15
Вода очищенная Purified water	Государственная фармакопея XIV Russian State Pharmacopeia XIV	До 1.00 Up to 1.00

Таблица 5. Оптимизация технологии получения назального спрея
Table 5. Optimization of the production conditions

Контролируемый параметр Parameter	Условия проведения Conditions				
Номер эксперимента Experiment number	Э1 E1	Э2 E2	Э3 E3	Э4 E4	Э5 E5
Температура, °C Temperature, °C	5	10	15	20	25
Время растворения до опалесценции, мин Dissolution time before opalescence, min	10	12	15	25	45
Вывод: оптимальная температура для перемешивания 5–15 °C Conclusion: the optimal temperature for mixing is 5–15 °C					
Номер эксперимента Experiment number	Э6 E6	Э7 E7	Э8 E8	Э9 E9	Э10 E10
Скорость мешалки, об/мин Mixer speed, rpm	30	40	50	80	100
Время растворения до опалесценции, мин Dissolution time before opalescence, min	>30	>30	13	>30	>30
Вывод: оптимальная скорость перемешивания 50 об/мин Conclusion: the optimal mixing speed is 50 rpm					
Номер эксперимента Experiment number	Э11 E11	Э12 E12	Э13 E13	Э14 E14	Э15 E15
Отстаивание в холодильной камере до полного растворения сополимера в течение, ч Refrigeration until complete dissolution of the copolymer, h	12	15	20	24	30
Наличие опалесценции, +/- The presence of opalescence, +/-	+	+	+	–	–
Количественное содержание сополимера в растворе, мг/мл Copolymer content in the solution, mg/mL	4.68	4.80	4.97	5.04	5.01
Вывод: оптимальное время выдерживания сополимера в холодильнике – 24 ч Conclusion: the optimal storage time of the copolymer in the refrigerator is 24 h					
Номер эксперимента Experiment number	Э16 E16	Э17 E17	Э18 E18	Э19 E19	Э20 E20
Растворение АКК и хлорида бензалкония при температуре среды, °C Dissolution of ACA and benzalkonium chloride at ambient temperature, °C	10	12	15	20	25
Время растворения, мин Dissolution time, min	3	3	3	3	3
Вывод: АКК и хлорид бензалкония одинаково хорошо растворяются при любой температуре в диапазоне от 10 до 25 °C Conclusion: ACA and benzalkonium chloride dissolve equally well between 10 to 25 °C					
Номер эксперимента Experiment number	Э21 E21	Э22 E22	Э23 E23	Э24 E24	Э25 E25
Растворение АКК и хлорида бензалкония при перемешивании, скорость мешалки, об/мин Dissolution of ACA and benzalkonium chloride with mixing, stirrer speed, rpm	50	80	100	150	300
Время растворения, мин Dissolution time, min	3	3	2	2	2
Вывод: скорость растворения АКК и хлорид бензалкония меняется незначительно Conclusion: the rate of dissolution of ACA and benzalkonium chloride varies insignificantly					

Таблица 6. Выборочные данные по стабильности назальной лекарственной формы в полимерной упаковке
Table 6. Selected data on the stability of the nasal dosage form in polymer package

Характеристика Specification	Норма Standard	Срок хранения, сут Shelf life, days	Серия / Batch		
			130318	210518	191118
pH	5.5–6.2	0	5.7	5.8	6.0
		180	5.8	5.8	5.9
Микробиологическая чистота Microbiological purity	Категория 2 Category 2	0	Соотв. Complies	Соотв. Complies	Соотв. Complies
		180	Соотв. Complies	Соотв. Complies	Соотв. Complies
Количественное определение Quantitative assay					
АКК, мг/мл ACA, mg/mL	9.5–10.5	0	9.89	10.05	10.12
		180	9.89	10.05	10.11
Сополимер, мг/мл Copolymer, mg/mL	4.75–5.25	0	5.03	5.15	4.96
		180	5.03	5.13	4.96

5. Добавление и растворение АКК и хлорида бензалкония.

6. Стерилизующая фильтрация и розлив в подготовленные полимерные флаконы по 10 мл с полимерными распылительными спрей-насадками.

Проведение термической стерилизации в данном случае не представляется возможным, так как сополимер является термочувствительным веществом и при использовании автоклава для стерилизации в растворе выпадает осадок, следовательно, фильтрация будет наиболее предпочтительным методом стерилизации.

Для установления срока годности лекарственного препарата изучена стабильность образцов трех серий спрея (табл. 6) в полимерных флаконах с распылительными насадками методом «ускоренного старения» при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ и влажности $75 \pm 5\%$ в течение 180 дней, что согласно ГФ XIV соответствует хранению лекарственного препарата в течение двух лет в естественных условиях. При проведении данного исследования контролировали показатели pH и микробиологической чистоты, а также количественное содержание активных веществ [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Святченко С.В., Дурьманов А.Г., Колосова Н.П., Гудымо А.С., Гончарова Н.И., Торжкова П.Ю., Буланович Ю.А., Епанчинцева А.В., Даниленко А.В., Марченко В.Ю., Сысоева А.В., Суслопаров И.М., Трегубчак Т.В., Рыжиков А.Б., Максютков Р.А., Ильичева Т.Н. Тяжелые случаи заболевания гриппом на территории Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2017–2018. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (ЖМЭИ)*. 2019;(4):58–64. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-58-64>
2. Киселев О.И., Маринич И.Г., Сомнина А.А. (под ред.). Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: Боргес; 2003. 245 с.

По результатам исследования, значения контролируемых показателей оставались в пределах нормы, отклонение значений соответствовало ошибке измерений. Можно предположить, что срок годности лекарственного препарата составит 2 года. Для подтверждения этого вывода образцы трех серий препарата были заложены на естественное хранение.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований были разработаны состав и технология получения назального спрея, который может быть использован в качестве профилактического средства для борьбы с гриппом и ОРВИ, содержащего 1 масс. % аминокaproновой кислоты и 0.5 масс. % сополимера 2-метил-5-винилпиридина и *N*-винилпирролидона. Проведенные исследования ускоренной стабильности позволили установить предположительный срок годности разработанного назального спрея – 2 года.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Svyatchenko S.V., Durymanov A.G., Kolosova N.P., Gudymo A.S., Goncharova N.I., Torzhkova P.Y., Bulanovich Y.A., Epanchintseva A.V., Danilenko A.V., Marchenko V.Y., Sysoeva A.V., Susloparov I.M., Tregubchak T.V., Ryzhikov A.B., Maksyutov R.A., Ilicheva T.N. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2017–2018. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2019;(4):58–64 (in Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-4-58-64>
2. Kiselev O.I., Marynich I.G., Sominina A.A. (eds.). *Gripp i drugie respiratornye virusnye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya* (Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy). Saint Petersburg: Borges; 2003. 245 p.

3. Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Семилетко Ю.С., Овчинникова Н.В., Головачёва Е.Г., Осидак Л.В., Афанасьева О.И. Противовирусная терапия ОРВИ у детей в современной клинической практике. *Медицинский Совет*. 2019;(2):183-187. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>
4. Чешик С.Г. Грипп. *Детские инфекции*. 2005;(4):56-63.
5. Ghorri M.U., Mahdi M.H., Smith A.M., Conway B.R. Nasal Drug Delivery Systems: An Overview. *Am. J. Pharm. Sci.* 2015;3(5):110-119.
6. Degenhard M.A., Gerallt W.U., Birkhoff M.S. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discovery and Development — From Molecules to Medicine. IntechOpen*. 2015;(13):300-318. <http://dx.doi.org/10.5772/59468>
7. Карпова А.С., Кочкина Ю.В., Кедик С.А. Изучение противовирусной активности комплексного препарата с аминокaproновой кислотой для профилактики гриппа и ОРВИ. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;(8(2)):22-26. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
8. Евсеева А.С., Кочкина Ю.В., Красильников И.В., Кедик С.А., Еремин Д.В., Суслов В.В. Противовирусная и иммуномодулирующая комбинация на основе аминокaproновой кислоты и сополимера 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона. Патент РФ № 2669810. Заявка от 21.06.2017, опубл. 16.10.2018 г. Бюлл. № 29.
9. Евсеева А.С., Ворфоломеева Е.В., Кочкина Ю.В., Кедик С.А., Востров И.А. Способ количественного определения аминокaproновой кислоты при её совместном присутствии с сополимером 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона методом ВЭЖХ. Патент РФ № 2700167. Заявка от 13.09.2018; опубл. 13.09.2019 г. Бюлл. № 26
10. Кравченко И.А. Способы введения лекарственных препаратов в организм. Интраназальное введение лекарственных препаратов. Одесса: Астропринт; 2009. 164 с. ISBN 978-966-190-128-4
11. Kundoor, V., Dalby, R.N. Effect of formulation- and administration-related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. *Pharm. Res.*, 2011;28(8):1895-1904. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0417-6>
12. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И., Митькина Л.И., Прокопов И.А., Шелехина Е.С., Митькина Ю.В. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(3):8-11.
3. Dondurey E.A., Obraztsova E.V., Semiletko Y.S., Ovchinnikova N.V., Golovacheva E.G., Osidak L.V., Afanasyeva O.I. ARVI antiviral therapy in children in modern clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(2):183-187 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-183-187>
4. Cheshik S.G. Influenza. *Detskie infektsii = Infant Infections*. 2005;(4):56-63 (in Russ.).
5. Ghorri M.U., Mahdi M.H., Smith A.M., Conway B.R. Nasal Drug Delivery Systems: An Overview. *Am. J. Pharm. Sci.* 2015;3(5):110-119.
6. Degenhard M.A., Gerallt W.U., Birkhoff M.S. Intranasal Drug Administration — An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discovery and Development — From Molecules to Medicine. IntechOpen*. 2015;(13):300-318. <http://dx.doi.org/10.5772/59468>
7. Karpova A.S., Kochkina Y.V., Kedik S.A. The antiviral activity study of complex drug with aminocaproic acid for prevention of influenza and ARVI. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration*. 2019;(8(2)):22-26 (in Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-22-26>
8. Evseeva A.S., Kochkina Yu.V., Krasilnikov I.V., Kedik S.A., Eremin D.V., Suslov V.V. Antiviral and immunomodulating combination based on aminocaproic acid and a copolymer of 2-methyl-5-vinylpyrrolidin and N-vinylpyrrolidone: patent 2669810 RF. Appl. 21.06.2017, publ. 16/10/2018. Bull. Number 29 (in Russ.).
9. Evseeva A.S., Vorfolomeeva E.V., Kochkina Yu.V., Kedik S.A., Vostrov I.A. A method for the quantitative determination of aminocaproic acid when it is combined with a copolymer of 2-methyl-5-vinylpyridine and N-vinylpyrrolidone by HPLC: patent 2700167 RF. Appl. 09/13/2018, publ. 09/13/2019. Bull. Number 26 (in Russ.).
10. Kravchenko I.A. *Sposoby vvedeniya lekarstvennykh preparatov v organizm. Intranasal'noe vvedenie lekarstvennykh preparatov* (Methods of introducing drugs into the body. Intranasal administration of drugs). Odessa: Astroprint; 2009. 164 p. ISBN 978-966-190-128-4 (in Russ.).
11. Kundoor, V., Dalby, R.N. Effect of Formulation- and Administration-Related Variables on Deposition Pattern of Nasal Spray Pumps Evaluated Using a Nasal Cast. *Pharm. Res.*, 2011;28(8):1895-1904. <https://doi.org/10.1007/s11095-011-0417-6>
12. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L., Sakanyan E.I., Mitkina L.I., Prokopov I.A., Shelekhina E.S., Mitkina Y.V. The main approaches to the study of drug stability: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013;(3):8-11. (in Russ.).

Об авторе:

Карпова Анастасия Сергеевна, главный специалист по качеству Акционерного общества «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, г. Москва, Сколковское ш., д. 21, оф. 1). E-mail: karpova@ipt.ru.com.

About the author:

Anastasiya S. Karpova, Senior Quality Specialist, JSC “Institute of Pharmaceutical Technology” (of. 1, 21, Skolkovskoe shosse, Moscow, 121353, Russia). E-mail: karpova@ipt.ru.com.

Поступила: 25.10.2019; Получена после доработки: 26.11.2019; Принята к опубликованию: 24.01.2020.
Submitted: October 25, 2019; Reviewed: November 26, 2019; Accepted: January 24, 2020.

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-76-83>



УДК 539.217.1

Применение метода ртутной порозиметрии в анализе сорбционных материалов

**Р.К. Костоев, Д.С. Точиев, Э.И. Нилхо, З.Х. Султыгова, Р.Д. Арчакова,
Б.А. Темирханов[@], Л.Я. Ужахова**

Ингушский государственный университет, Республика Ингушетия, Магас, 386001 Россия
[@]Автор для переписки, e-mail: baga@inbox.ru

Цель. Целью данной работы явилось установление доступной пористости сорбента на основе карбонизированной рисовой шелухи и исследование его сорбционных свойств по отношению к нефти и нефтепродуктам.

Методы. В качестве объекта исследования был выбран сорбент на основе рисовой шелухи, карбонизированной при 400 °С в течение 30 мин. Для него проанализирована пористость с помощью ртутных порозиметров Pascal 140 EVO и Pascal 240 EVO, а также изучены сорбционные свойства сорбента в процессе очистки воды от нефти и нефтепродуктов.

Результаты. Показано, что образец сорбента на основе рисовой шелухи является объемно-пористым материалом с удельным объемом пор 0.015 см³/г. Представлено распределение пор по размерам. Установлено, что доступная пористость составляет более 15%. Проведены исследования по сорбции нефти и нефтепродуктов, а также показана возможность применения указанного сорбента в качестве фильтрующего материала при очистке воды от нефтепродуктов. Сорбционные процессы исследованы в динамических и статических условиях. Изучены методические аспекты измерения параметров пористой структуры твердых материалов на ртутном порозиметре Pascal 140 EVO. Определены текстурные характеристики пористой структуры анализируемого сорбента: общий объем пор, величина удельной поверхности пор, объем микро и мезопор.

Выводы. Исследуемые материалы могут быть применены в качестве сорбентов, обладающих развитой пористой структурой, для очистки воды от растворенных и эмульгированных нефтепродуктов.

Ключевые слова: порозиметрия, пористость, сорбент, сорбция, объемы пор, нефть, нефтепродукты, рисовая шелуха.

Для цитирования: Костоев Р.К., Точиев Д.С., Нилхо Э.И., Султыгова З.Х., Арчакова Р.Д., Темирханов Б.А., Ужахова Л.Я. Применение метода ртутной порозиметрии в анализе сорбционных материалов. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(1):76-83. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-76-83>

Application of the mercury porosimetry method in the analysis of sorption materials

Rashid K. Kostoev, Dzhabrail S. Tochiev, Eset I. Nilkho, Zakhirat H. Sultigova, Raisa D. Archakova, Bagaudin A. Temirkhanov[@], Leyla Ya. Uzhakhova

Ingush State University, Republic of Ingushetia, Magas, 386001 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: бага@inbox.ru

Objectives. This study aims to establish the available porosity of a sorbent based on carbonized rice husk and investigate its sorption properties for oil and oil products.

Methods. A rice-husk-based sorbent carbonized at 400°C for 30 min was selected as the subject. The porosity of this sorbent is analyzed with the help of mercury porosimeters, the Pascal 140 EVO and Pascal 240 EVO. The sorption properties of the sorbent are also studied when cleaning water containing oil and oil products.

Results. The test sample is a bulk porous material with a pore volume of 0.015 cm³/g; porosity higher than 15% was found, and the pore size distribution is shown. Studies were conducted on the sorption of oil and oil products as well as the possibility of using the aforementioned sorbent as a filtering material in the purification of water containing oil products. We investigated the sorption processes under dynamic and static conditions. The methodology for measuring the porous structure of solid materials on the mercury porosimeter, Pascal 140 EVO, was examined. The texture characteristics of the sorbent's porous structure were determined, which is primarily the total volume of pores, the values of the specific surface area, and the volume of the micropores and mesopores.

Conclusions. The materials studied can be used as sorbents with a developed porous structure for purification of water with dissolved and emulsified petroleum products.

Keywords: porosimetry, porosity, sorbent, sorption, pore volumes, oil, petroleum products, rice husks.

For citation: Kostoev R.K., Tochiev D.S., Nilkho E.I., Sultigova Z.H., Archakova R.D., Temirkhanov B.A., Uzhakhova L.Ya. Application of the mercury porosimetry method in the analysis of sorption materials. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(1):76-83. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-1-76-83>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день применение отходов растительного сырья в качестве сорбционных материалов является актуальной задачей, а исследования таких свойств, как пористость, сорбционная емкость, механическая прочность и другие дают информацию, позволяющую прогнозировать дальнейшее использование отходов растительного сырья в качестве сорбционных материалов.

Целью исследования явилось установление доступной пористости сорбента на основе карбонизированной рисовой шелухи (КРШ) и его сорбционных свойств по отношению к нефти и нефтепродуктам.

Метод ртутной порозиметрии является одним из инструментов исследования пористой структуры твердого тела. Он отличается большой универсальностью, поскольку позволяет получать сведения о пористой структуре в широком интервале размеров пор, а его расчетные уравнения отличаются простотой [1]. Также можно использовать этот метод для измерения удельной поверхности дисперсных тел

при условиях, когда порошок обладает сравнительно низкой поверхностной энергией. Ртуть не смачивает поверхность его частиц, когда в них отсутствуют тупиковые поры, и давление в порозиметре обеспечивает проникновение ртути в наименьшие микропоры образца [2].

Методика измерения пористости методом ртутной порозиметрии заключается во введении ртути в предварительно вакуумированный сосуд с образцом и последовательном повышении давления. Уровень ртути в сосуде по мере ее проникновения в поры убывает, и если этот уровень измерять достаточно точно, то в результате описанного эксперимента можно построить график зависимости объема вдавленной ртути от давления, по давлению рассчитать диаметры заполняемых пор и, в результате, построить порограмму [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве сырья для производства сорбента была использована шелуха риса, выращенного в Краснодарском крае, предварительно измельченная

до размера частиц менее 1 мм; ее подвергали карбонизации в течение 30 мин при 400 °С.

Измерения пористости, а также объемной, кажущейся и реальной (скелетной) плотности материала были проведены на ртутном порозиметре Pascal 140 EVO от Thermo Scientific и гелиевом пикнометре Picnomatic ATC от Thermo Scientific, при этом было использовано руководство пользователя ртутного порозиметра Pascal¹.

По полученным в результате эксперимента количеству ртути, проникшей в поры образцов, и равновесному давлению, при котором возникло явление проникновения, было рассчитано распределение пор по объемам. При расчетах были приняты следующие допущения: поверхностное натяжение ртути и угол смачивания твердого материала постоянны в ходе анализа; давление при проникновении равновесное; поры имеют цилиндрическую форму; твердые материалы не подвергаются деформации под воздействием высокого давления.

При проведении эксперимента фиксировались следующие параметры: температура эксперимента, расчетная плотность ртути, время дегазации до наполнения дилатометра, воздушный импульс, давление дегазации, максимальное давление, максимальное увеличение скорости, максимальное снижение скорости, увеличение скорости насоса, снижение скорости насоса, расстояние между электродами, высота конуса дилатометра, радиус стержня дилатометра, номер дилатометра, вес пустого дилатометра, вес образца, скелетная плотность образца, угол контакта образца ртути.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные получены на указанном выше порозиметре. С помощью гелиевого пикнометра была измерена скелетная плотность материала, которая составила 1.18 г/см³. Качественно определить степень сжатия и скорректировать его возможно с помощью программного обеспечения SOLID.

На рис. 1 представлена кривая интрузии (зависимость объема вдавненной ртути от приложенного давления).

На рис. 2 показано распределение пор по размерам. Здесь явно выделяются 3 пика – это поры диаметром 9.1072 мкм, 36.1200 мкм и 8.0432 мкм. На основании данных об интрузии ртути с использованием программного обеспечения SOLID были рассчитаны следующие характеристики материала:

– общий удельный объем пор 0.01578 см³/г;

¹Ртутные порозиметры серии PASCAL EVO и программное обеспечение SOLID. Руководство пользователя, P/N 31713070, редакция А, Италия, 2017 г. [Mercury porosimeters of a PASCAL EVO series and SOLID software. User guide, P/N 31713070, Edition A, Italy, 2017.]

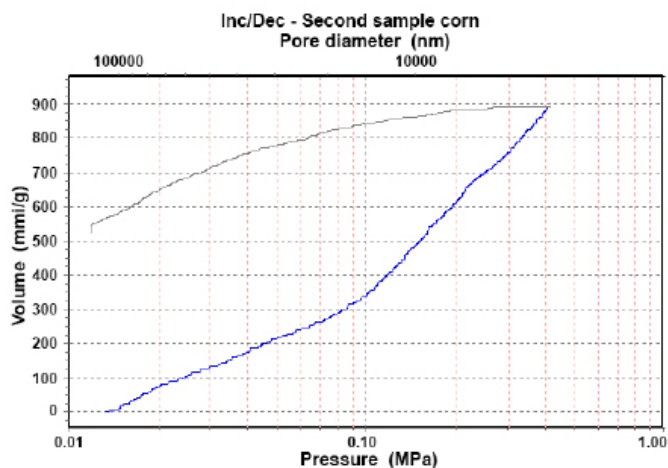


Рис. 1. Кривая интрузии.
Fig. 1. Intrusion curve.

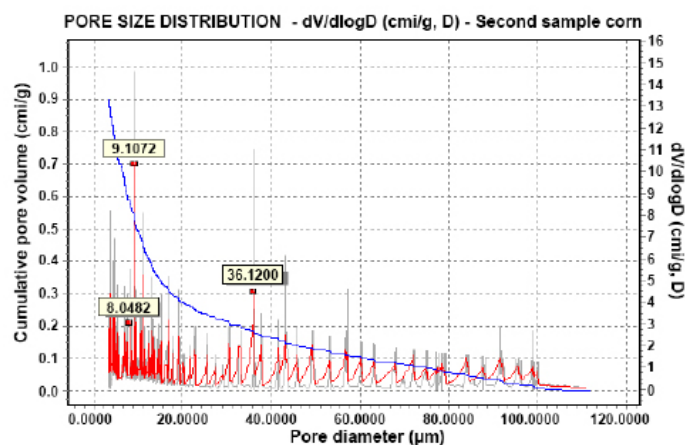


Рис. 2. Диаметры пор карбонизированной рисовой шелухи.

Fig. 2. Pore diameters of the carbonized rice husk.

- удельная площадь поверхности пор 0.001 м²/г (расчет по модели цилиндрических и щелевидных пор);
- средний диаметр пор 9.5113 мкм (определяется как четырехкратный объем пор, деленный на площадь. Принимается, что поры имеют цилиндрическую форму);
- медианный диаметр пор 10.9914 мкм (определяется как размер пор, рассчитанный при 50% общего объема пор);
- наиболее часто встречающийся диаметр пор 9.1072 мкм (определяется как размер пор при максимальном пике производной dV/dlogD).

Был проведен анализ распределения пор по размерам исследуемого материала.

Гистограмма распределения пор по размерам приведена на рис. 3 (информация получена только на приборе Pascal 140 EVO).

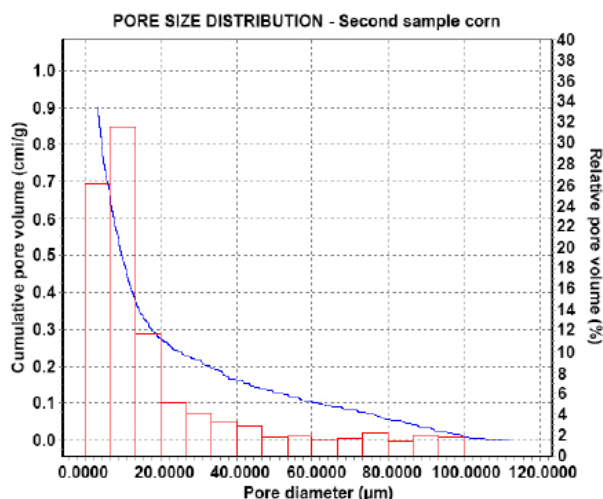


Рис. 3. Удельный объем пор рисовой шелухи.

Fig. 3. Specific pore volume of the rice husk.

На основе модели цилиндрических и щелевидных пор была построена гистограмма распределения удельной площади поверхности по размерам пор (рис. 4).

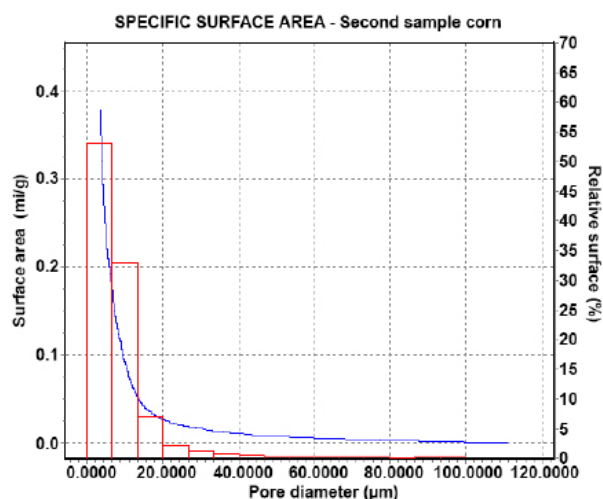


Рис. 4. Удельная площадь поверхности пор карбонизированной рисовой шелухи.

Fig. 4. Specific pore surface area of the carbonized rice husk.

Как видно из исследования, метод ртутной порозиметрии позволяет получить информацию о пористой структуре сорбента, его плотности и общей поверхности.

Результаты анализа образца карбонизированной при 400 °С рисовой шелухи приведены в табл. 1.

После решения основной задачи по определению объема пор карбонизированной рисовой шелухи были исследованы сорбционные свойства этого сорбента по отношению к нефти и нефтепродуктам в динамических и статических условиях. Для определения сорбционной емкости была использована нефть Малгобекского месторождения Республики Ингушетия, бензин марки АИ-93 и летнее дизельное топливо (ДТ класса «Л»). Характеристики используемой нефти приведены в табл. 2 [4].

Ранее было установлено, что сорбция нефти и нефтепродуктов в статических условиях различными сорбентами зависит не только от объема пор самих сорбентов, но и от вязкости поглощаемого вещества и длительности контакта [5].

Сорбционная емкость определялась гравиметрически, рассчитывалась как отношение массы поглощенной нефти и нефтепродуктов к массе сорбента в диапазоне от 5 до 120 мин.

В работе оценка эффективности исследуемых сорбентов определялась согласно ТУ 214-10942238-03-95 [6].

Полученные результаты сорбционной емкости сорбента на основе карбонизированной рисовой шелухи по нефти и нефтепродуктам сведены в табл. 3 (среднее из трех определений).

Из табл. 3 следует, что полная сорбционная емкость исследуемого сорбента невысока, тем не менее, применение карбонизированных углеродсодержащих веществ при очистке сточных вод может быть эффективно.

С целью определения возможности очистки сточных вод от нефти и нефтепродуктов с помощью предлагаемого сорбента изучены его сорбционные характеристики в динамических условиях путем фильтрации очищаемого раствора через неподвижный слой адсорбента. Условия равновесия достигались при постоянной температуре 25 °С и концентрации нефтепродуктов 23.5 мг/л.

Исходную концентрацию нефти в воде определяли гравиметрическим методом [7], основанным на выделении нефтепродуктов из воды экстракцией их

Таблица 1. Результаты анализа пористости исследуемого материала
Table 1. Results of the porosity analysis of the material studied

Реальная плотность по гелиевому пикнометру, г/см³ Helium pycnometer real density, g/cm³	Кажущаяся плотность, по результатам ртутной порозиметрии, г/см³ Apparent density, based on mercury porosimetry, g/cm³	Доступная пористость, % Available porosity, %	Пористость в закрытых порах, % Closed cell porosity, %	Удельный объем пор, см³/г Specific pore volume, cm³/g	Удельная площадь поверхности пор, м²/г Specific surface area of pores, m²/g
1.18	0.3941	15.750	44.83	0.01575	0.001

Таблица 2. Физико-химические характеристики используемой нефти
Table 2. Physical and chemical parameters of the oil

№	Наименование показателей Parameters	Метод испытания Experimental Method	Результаты испытания Results of the Experiment
1	Плотность нефти, кг/м ³ при 20 °C Density of the oil, kg/m ³ at 20 °C	ГОСТ 3900-85 GOST 3900-85	833.7
2	Вязкость кинематическая, сСт, Kinematic viscosity, cSt, при 20 °C, не более at no higher than 20 °C при 50 °C, не более at no higher than 50 °C	ГОСТ 33-82 GOST 33-82	12.35 5.28
3	Вязкость динамическая, мПа·с, Dynamic viscosity, mPa·s, при 20 °C / at 20 °C при 50 °C / at 50 °C	ГОСТ 33-82 GOST 33-82	10.3 4.40
4	Содержание серы, масс. %, Sulfur content, mass %, в том числе: including: сероводород hydrogen sulfides меркаптаны mercaptans	ГОСТ 1437-75 GOST 1437-75 ГОСТ 17323-71 GOST 17323-71	0.31 Следы Traces 0.0075
5	Содержание хлористых солей, масс. % (мг/дм ³) Chloride content, mass % (mg/dm ³)	ГОСТ 21534-76 GOST 21534-76	0.010 (82.03)
6	Содержание смол силикагелевых, масс. % Silica gel resin content, mass %	ГОСТ 11858-66 GOST 11858-66	1.08
7	Содержание парафинов, масс. % Paraffin content, mass %		2.1
8	Содержание асфальтенов, масс. % Asphaltene content, mass %		0.03
9	Содержание воды, масс. % Water content, mass %	ГОСТ 2477-65 GOST 2477-65	Отсутствие None
10	Содержание механических примесей, масс. % Mechanical impurity content, mass %	ГОСТ 6370-83 GOST 6370-83	0.001
11	Температура застывания, °C Pour point, °C	ГОСТ 20287-96 GOST 20287-96	-20
12	Температура плавления парафина, °C Paraffin melting point, °C	ГОСТ 4255-75 GOST 4255-75	+54
13	Температура вспышки в закрытом тигле, °C Closed cup flash point, °C	ГОСТ 4333-87 GOST 4333-87	-17
14	Температура вспышки в открытом тигле, °C Open cup flash point, °C		0
15	Температура воспламенения, °C Flash point, °C		+11
16	Давление насыщенных паров, кПа (мм.рт.ст) Saturated steam pressure, kPa (mm Hg)	ГОСТ 1756-52 GOST 1756-52	24.4 (183)
17	Кислотность, мг KOH/100см ³ Acidity, mg KOH/100 cm ³	ГОСТ 5985-79 GOST 5985-79	0.015
18	Зольность, % Ash content, %	ГОСТ 1461-75 GOST 1461-75	0.017
19	Молекулярная масса Molecular mass	ГОСТ Р 8.903-2015 GOST R 8.903- 2015	213

гексаном с последующим хроматографическим отделением нефтепродуктов от соединений других классов в колонке, заполненной окисью алюминия.

Эффективность сорбента оценивалась для дистиллированной воды, загрязненной нефтью с концентрацией 23.5 мг/л.

Лабораторная установка представляла собой колонку 50×3 см, заполненную сорбентом на высоту 20 см (общая масса сорбента составила 5 г), в которую с помощью делительной воронки подавалась вода, загрязненная нефтью, проходившая через слой сорбента самотеком с объемной скоростью 6 мл/мин. Очищенную воду собирали в сборник порциями по 250 мл (4 порции). На выходе из колонки получали прозрачную воду, что соответствует РД 52.24.496-2005².

Предельно допустимая концентрация нефтепродуктов в воде по СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водо-

снабжения. Контроль качества» составляет 0.1 мг/дм³. Предельно допустимая концентрация нефтепродуктов в сточных водах – 0.3 мг/л.

Анализ воды на остаточное содержание нефтепродуктов в воде, проведенный методом ИК-спектроскопии с использованием ИК-Фурье-спектрометра «Инфралюм ФТ-08», свидетельствует о том, что концентрация нефти в воде находится ниже уровня предельно допустимой концентрации для сточных вод. Определение нефтепродуктов проводили по методике М-01-39-2010³.

Полученные данные о концентрации нефтепродуктов в очищенной воде приведены в табл. 4. После первых 3 проб, то есть после прохождения 750 мл загрязненной воды происходит проскок нефтепродуктов через слой сорбента. Поры начинают забиваться, требуется регенерация сорбента. Эффективность очистки снижается от первой порции к последней, причем концентрация нефтепродуктов в первых двух пробах остается ниже 0.3 мг/л.

Таблица 3. Сорбционная емкость КРШ по нефти и нефтепродуктам
Table 3. Sorption capacity of the carbonized rice husk (CRH) for oil and its products

Сорбент Sorbent	Сорбционная емкость по нефти, г/г Oil sorption capacity, g/g				
	5 мин 5 min	10 мин 10 min	30 мин 30 min	60 мин 60 min	120 мин 120 min
КРШ CRH	4.3	4.7	4.9	5.1	5.2
	Сорбционная емкость по дизельному топливу, г/г Sorption capacity for diesel fuel, g/g				
	4.4	4.6	4.8	5.0	5.0
	Сорбционная емкость по бензину (АИ-93), г/г Sorption capacity for gasoline (AI-93), g/g				
	2.1	3.3	3.9	3.5	3.8

Таблица 4. Концентрация нефтепродуктов в воде до и после фильтрации через КРШ (объем пробы 250 мл)
Table 4. Concentration of oil products in water before and after CRH filtration (sample volume is 250 ml)

Сорбент Sorbent	Концентрация нефти, мг/л Oil concentration, mg/l				
	До фильтрации Before filtration	После фильтрации After filtration			
		1 проба Sample 1	2 проба Sample 2	3 проба Sample 3	4 проба Sample 4
КРШ CRH	23.5	0.22	0.26	0.31	4.8

² Руководящий документ РД 52.24.496-2005: Температура, прозрачность и запах поверхностных вод суши. Методика выполнения измерений. Утв. Росгидрометом 15.05.2005 г. [Guidance document RD 52.24.496-2005: *Temperatura, prozrachnost' i zapakh poverkhnostnykh vod sushy. Metodika vypolneniya izmerenii* (Temperature, transparency and smell of surface water of land. Methodology for making measurements) (approved by Roshydromet, May 15, 2005). (in Russ.).]

³ М-01-39-2010. Определение нефтепродуктов в пробах природных, питьевых и сточных вод. ГОСТ Р 51797-2001 [M-01-39-2010. *Opredelenie nefteproduktov v probakh prirodnykh, pit'evykh i stochnykh vod* (Determination of petroleum products in samples of natural, drinking and wastewater). GOST R 51797-2001 (in Russ.).]

ВЫВОДЫ

Методом ртутной порозиметрии на приборе Pascal компании Thermo Scientific были определены основные характеристики сорбента из карбонизированной рисовой шелухи. Показано, что исследуемые образцы являются объемно-пористыми материалами, которые могут быть применены в качестве сорбентов, обладающих развитой пористой структурой.

Установлена сорбционная емкость исследуемого сорбента по отношению к нефти и нефтепродуктам, которая составила 2–5 г/г. Исследованы процессы сорбции нефтепродуктов на сорбенте из рисовой шелухи в динамических

условиях. Показано, что используемые сорбенты очищают воду от растворенных и эмульгированных нефтепродуктов.

Благодарности

Работа выполнена в инженеринговом центре ИнгГУ «Разработка модифицированных сорбционных материалов» при поддержке Минпромторга РФ и Минобрнауки РФ.

Acknowledgments

The study was performed at the Engineering Center "Development of Modified Sorption Materials" of the Ingush State University with the support of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation and the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Плаченов Т.Г., Колосенцев С.Д. *Порозиметрия*. Л.: Химия; 1988. 176 с.
2. Карнаухов А.П. *Адсорбция. Текстура дисперсных и пористых материалов*. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН; 1999. 470 с.
3. Грег С., Синг К. *Адсорбция, удельная поверхность, пористость*. М.: Мир; 1984. 310 с.
4. Арчакова Р.Д., Ужахова Л.Я. *Переработка нефти в регионе (на примере Республики Ингушетия)*. Монография, Магас: 2019. 152 с.
5. Темирханов Б. А., Темердашев З. А., Шпигун О.А. Оценка некоторых свойств сорбентов при ликвидации нефтяных загрязнений. *Защита окружающей среды в нефтегазовом комплексе*. 2005;2:16.
6. Каменщиков Ф.А., Богомольный Е.И. *Нефтяные сорбенты*. Москва – Ижевск; Регулярная и хаотическая динамика; 2005. 268 с.
7. Сборник методик и инструктивных материалов по определению вредных веществ для контроля источников загрязнения окружающей среды. Часть 5. Краснодар: Сев. Кавказ; 1996. 128 с.

Об авторах:

Костоев Рашид Керимсултанович, студент химико-биологического факультета Ингушского государственного университета, (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Язикова, 7). E-mail: kostoevrasid62@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2618-6099>

Точиев Джабраил Салангиреевич, аспирант кафедры химии Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Язикова, 7). E-mail: d.tochiev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3340-8008>

Нилхо Эсет Исаевна, аспирант кафедры химии Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Язикова, 7). E-mail: a.nilkho@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0281-6356>

Султыгова Захират Хасановна, доктор химических наук, профессор, проректор по научной работе Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Язикова, 7). E-mail: sul-za@yandex.ru. Scopus Author ID 6503995007, <https://orcid.org/0000-0002-8730-4554>

REFERENCES

1. Plachenov T. G., Kolosentsev S.D. *Porozimetriya* (Porosimetry). Leningrad: Khimiya; 1988. 176 p. (in Russ.).
2. Karnaukhov A.P. *Adsorbtsiya. Tekstura dispersnykh i poristyykh materialov* (Adsorption. Texture of disperse and porous materials). Novosibirsk: Nauka. Sib. predpriyatie RAN; 1999, 470 p. (in Russ.).
3. Greg S., Sing K. *Adsorbtsiya, udel'naya poverkhnost', poristost'* (Adsorption, specific surface, porosity). M.: Mir; 1984. 310 p. (in Russ.).
4. Archakova R.D., Uzhakhova L.Ya. *Pererabotka nefti v regione (na primere Respubliki Ingushetiya)* (Oil Refining in the Region (Case Study of the Republic of Ingushetia)). Monograph, Magas: 2019. 152 p. (in Russ.).
5. Temirkhanov B. A., Temerdashev Z. A., Shpigun O. A. Evaluation of some properties of sorbents in the elimination of oil pollution. *Zaschita okruzhayuschei sredy v neftegazovom komplekse = Environmental Protection in the Oil and Gas Complex*. 2005;2:16 (in Russ.).
6. Kamenshchikov F.A., Bogomolny E.I. *Neftyanye sorbenty* (Oil sorbents). Moscow – Izhevsk. 2005. 268 p. (in Russ.).
7. *Sbornik metodik i instruktivnykh materialov po opredeleniyu vrednykh veshchestv dlya kontrolya istochnikov zagryazneniya okruzhayushchei sredy. Chast' 5*. (A collection of methods and guidance materials for the determination of harmful substances for controlling sources of environmental pollution. Part 5). Krasnodar: 1996. 128 p. (in Russ.).

Арчакова Раиса Джабраиловна, кандидат технических наук, доцент, профессор кафедры химии Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Зязикова, 7). E-mail: r_archakova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6975-3612>

Темирханов Багаудин Ахметович, кандидат химических наук, доцент кафедры химии Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Зязикова, 7). E-mail: бага@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6710-8081>

Ужахова Лейла Яхьяевна, доцент кафедры химии Ингушского государственного университета (Россия, 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-кт И.Б. Зязикова, 7). E-mail: lenau62@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1396-6456>

About the authors:

Rashid K. Kostoev, Student, Chemical and Biological Faculty, Ingush State University (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: kostoevrasid62@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-2618-6099>

Dzhabrail S. Tochiev, Post-Graduate Student, Department of Chemistry, Ingush State University (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: d.tochiev@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3340-8008>

Eset I. Niklho, Post-Graduate Student, Department of Chemistry, Ingush State University (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: a.nilkho@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0281-6356>

Zakhirat Kh. Sultygova, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Vice-rector, Ingush State University (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: sul-za@yandex.ru. Scopus Author ID 6503995007, <https://orcid.org/0000-0002-8730-4554>

Raisa D. Archakova, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor, Professor of the Department of Chemistry, Ingush State University (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: r_archakova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6975-3612>

Bagaudin A. Temirkhanov, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Department of Chemistry, Ingush State University, (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: бага@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6710-8081>

Leyla Ya. Uzhakhova, Associate Professor, Department of Chemistry, Ingush State University, (7, I.B. Zyazikova pr., Magas, Republic of Ingushetia, 386001, Russia). E-mail: lenau62@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1396-6456>

*Поступила: 09.09.2019; Получена после доработки: 03.12.2019; Принята к опубликованию: 18.02.2020.
Submitted: September 09, 2019; Reviewed: December 03, 2019; Accepted: February 18, 2020.*

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом
университете.

119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Подписано в печать 28 февраля 2020 г.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 10.5

Тираж 100 экз. Заказ № 264.

Цена 1066.56 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological
University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on February 28, 2020.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 10.5

100 copies. Order No. 264.

Price: RUR 1066.56.

