

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук**

На правах рукописи

Бойко Антон Александрович

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА
СУБСТАНЦИЙ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ
И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЖИДКИХ И МЯГКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**

14.04.01 – технология получения лекарств

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
Хонина Т.Г.

Научный консультант:
кандидат технических наук,
Артемьев Г.А.

Екатеринбург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Современное состояние разработок в области создания технологий производства субстанций глицеролатов кремния. Применение глицеролатов кремния в жидких и мягких лекарственных формах (Обзор литературы)	11
1.1. Синтез, состав и строение силиловых эфиров полиолов.....	11
1.2. Биологически активные соединения кремния со связью Si-O-C	25
1.3. Основы синтеза и особенности промышленной технологии глицеролатов кремния	31
1.4. Методы моделирования гетерофазных процессов переэтерификации	39
1.5. Оптимизация химико-технологических систем с привлечением методов и средств вычислительной гидродинамики	45
1.6. Современное состояние разработок в области создания биологически активных основ мягких и жидких лекарственных форм	49
1.7. Кремнийсодержащий глицерогидрогель "Силативит".....	54
Выводы по главе 1.....	58
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	60
2.1. Оборудование	61
2.2. Материалы и методы исследования.....	62
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ.....	66
3.1. Оптимизация технологии на этапе лабораторного синтеза.....	66
3.2. Оптимизация технологии на этапе опытно-промышленного производства.....	69
3.3. Оптимизация синтеза глицеролатов кремния путём моделирования процесса смешения реакционной массы	70
3.4. Построение технологической схемы производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$	75

3.5. Создание аппаратной схемы производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$	78
Выводы по главе 3.....	82
ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ СОСТАВА $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$	83
Выводы по главе 4.....	90
Глава 5. РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЯГКИХ И ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ...	91
5.1. Характеристика активных фармацевтических субстанций и биологически активных веществ, использованных при разработке фармацевтических композиций.....	91
5.2. Приготовление мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния	95
5.3. Исследование фармацевтической совместимости компонентов разрабатываемых фармацевтических композиций.....	99
5.4. Токсичность и фармакологическая активность разрабатываемых фармацевтических композиций.....	107
Выводы по главе 5.....	107
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЭС – атомно-эмиссионная спектрометрия

ЛВ – лекарственное вещество

ТТС – трансдермальная терапевтическая система

ГФ XIII – Государственная фармакопея РФ, 13 издание

ИК спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

РФА – рентгенофазовый анализ

ТЭОС – тетраэтоксисилан

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России – Уральский государственный медицинский университет

ФГБОУ ВО Уральский ГАУ – Уральский государственный аграрный университет

НД – Нормативная документация (фармакопейная статья предприятия)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Развитие фармацевтической промышленности напрямую связано с созданием, постановкой в производство и внедрением в медицинскую практику новых фармакологически активных веществ. Это обусловлено как необходимостью поиска более эффективных лекарств для лечения заболеваний, так и произошедшим в течение последних десяти лет «патентным обвалом» в фармацевтике.

Если в сегменте создания новых фармакологически активных веществ для лечения тяжелых заболеваний (онкология, кардиология) наблюдается значительный прогресс, то в развитии такого сегмента как основы мягких и жидких лекарственных форм наблюдается определенная стагнация. Спектр ныне применяемых основ мягких и жидких лекарственных форм ограничивается, в основном, жирами, жироподобными веществами, синтетическими полимерами, многоатомными спиртами.

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН была разработана серия биологически активных глицеролатов кремния, обладающих выраженным репаративным и регенерирующим действием, высокой пенетрирующей активностью в ткани организма и способствующих проникновению в них активных лекарственных соединений. Наиболее изучен лекарственный препарат «Силативит», созданный на основе субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. [1] Также были разработаны и успешно апробированы жидкие и мягкие лекарственные средства на основе глицеролатов кремния различной функциональности. [2-26]

Для осуществления государственной регистрации и последующего практического внедрения данных лекарственных средств необходимо было провести работы по созданию технологии промышленного синтеза

глицеролатов кремния и осуществить их стандартизацию в соответствии с действующими регуляторными требованиями.

Особое внимание при создании технологий получения синтетических фармацевтических субстанций в настоящее время уделяется использованию автоматизированных систем моделирования процессов.

Цель работы. Разработка оптимальной опытно-промышленной технологии производства субстанций глицеролатов кремния, их стандартизация и практическая апробация.

Конкретные задачи работы.

1. Оценка влияния технологических параметров на процесс синтеза глицеролатов кремния в лабораторных условиях;
2. Разработка опытно-промышленной технологии и регламента производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – основного компонента лекарственного препарата «Силативит»;
3. Стандартизация субстанции диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$;
4. Разработка и апробация фармацевтических композиций на основе глицеролатов кремния;
5. Разработка комплекта нормативно-технической документации, необходимой для организации опытно-промышленного производства субстанций глицеролатов кремния.

Методология и методы исследования. Исследования осуществляли с использованием физических, физико-химических и химических методов анализа (ИК-спектроскопия, ЯМР, ВЭЖХ, элементный анализ, качественные реакции и т.д.). Стандартизацию субстанций глицеролатов кремния проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII издания. Моделирование процесса алкоголиза тетраэтоксисилана глицерином проводили с применением методов и средств вычислительной гидродинамики.

Научная новизна.

На примере создания опытно-промышленной технологии производства субстанции состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, был реализован комплексный подход к моделированию и оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния – осуществлён выбор катализатора переэтерификации, мольного соотношения реагентов; предложены наиболее оптимальный температурный режим, способ смешения реакционной массы и удаления легколетучего продукта, а также тип используемого перемешивающего устройства. Результаты экспериментальных работ позволили установить оптимальные технологические параметры опытно-промышленного производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и создать общий алгоритм моделирования и оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния

Экспериментально обосновано предпочтительное использование катализаторов глицеролатов титана $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и тетрабутоксититана $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ на стадии переэтерификации тетраэтоксисилана глицерином.

С применением методов и средств вычислительной гидродинамики, основным приложением которых является описание механики сплошных сред, был обоснован выбор наиболее эффективного типа перемешивающего устройства и режима смешения реакционной массы на стадии переэтерификации тетраэтоксисилана глицерином. Была показана высокая эффективность привлечения методов и средств вычислительной гидродинамики при оптимизации процессов синтеза глицеролатов кремния.

Разработаны и апробированы эффективные фармацевтические композиции в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в стоматологии, урологии, проктологии, ветеринарии.

Практическая значимость. Опытно-промышленный способ получения субстанции глицеролатов кремния разработан впервые.

На базе технологической лаборатории Института органического синтеза спроектирован и введён в эксплуатацию опытно-промышленный участок производства субстанций глицеролатов кремния мощностью 500 кг/год.

В соответствии с действующими отраслевыми требованиями разработан комплект нормативно-технической документации, необходимой для организации промышленного производства субстанций глицеролатов кремния (технологический регламент, комплект стандартных операционных процедур, технические условия на полупродукт, проект нормативной документации субстанции состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$). Разработан опытно-промышленный регламент на производство субстанции препарата «Силативит» (ОПР-04739512-01-13).

Личный вклад автора. Автором проведен обзор и анализ литературных данных, синтезированы глицеролаты кремния, проведена стандартизация диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина; осуществлён трансфер технологии производства глицеролатов кремния от лабораторной установки к опытно-промышленной линии; разработана и оптимизирована опытно-промышленная технология производства субстанции состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, разработан комплект нормативно-технической документации, необходимой для организации промышленного производства субстанций глицеролатов кремния. Диссертант выполнял работы по написанию научных статей, подготовке патентных заявок, участвовал в формировании результатов, обоснованию выводов по диссертационной работе.

Положения выносимые на защиту.

1. Оптимизация способа получения субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.
2. Создание технологической схемы, аппаратурной схемы и опытно-промышленной технологии синтеза субстанции состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

3. Разработка проекта НД субстанции диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$;

4. Разработка новых фармацевтических композиций в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в медицинской и ветеринарной практике, созданных на основе субстанций глицеролатов кремния.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на четырёх международных и семи российских конференциях: Всероссийской конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2008), научно-практической конференции «Высокие технологии и инновации – российской экономике» (Екатеринбург, 2008), Третьей межрегиональной специализированной выставки-конференции «Медицина и здоровье. Здравоохранение Свердловской области-2008» (Екатеринбург, 2008), Третьем международном российско-китайском симпозиуме по фармакологии (Харбин, Китай, 2008), Всероссийской конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2009), VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), XI Андриановской конференции «Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение», Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2015), Менделеевском конгрессе по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016). Разработан проект фармакопейной статьи предприятия на субстанцию диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина. Разработан опытно-промышленный регламент на производство субстанции препарата «Силативит» (ОПР-04739512-01-13).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в реферируемых научных отечественных журналах, получено 5 патентов на изобретения, а также опубликованы 16 тезисов докладов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, фармацевтические науки. Результаты проведенной работы соответствуют области специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности «Технология получения лекарств, фармацевтические науки».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 стр. машинописного текста и содержит 33 схемы, 11 таблиц и 25 рисунков. Диссертация состоит из введения, 5 глав и выводов. В главе 1 приведен литературный обзор. Главы 2-5 содержат описание собственных результатов. Список литературы включает 122 наименования.

Благодарности. Создание опытно-промышленной технологии производства субстанций глицеролатов кремния проведено под руководством к.т.н. Г.А. Артемьева (ИОС УрО РАН). Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений». Первичные испытания предложенных фармацевтических композиций выполнены совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета и Уральской государственной сельскохозяйственной академии.

ГЛАВА 1. Современное состояние разработок в области создания технологий производства субстанций глицеролатов кремния. Применение глицеролатов кремния в жидких и мягких лекарственных формах (Обзор литературы)

1.1. Синтез, состав и строение силиловых эфиров полиолов

К настоящему времени имеются многочисленные литературные сведения, касающиеся поиска и синтеза различных кремнийорганических соединений, обладающих биологической активностью, которые могут быть перспективны для создания лекарственных препаратов на их основе [27-30]. Наиболее перспективны в этом плане полиолаты кремния, при этом некоторые из них используются в медицинской практике. При этом основное внимание исследователи, согласно литературным данным, уделяют их синтезу, а не изучению состава и строения. Например, известен процесс поликонденсации эфира кремниевой кислоты, содержащего одну, две или три группы CH_3O - и/или $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - многоатомными спиртами (этиленгликолем, триэтиленгликолем, глицерином, маннитом, декстрозой и т.д.) [31]. Вещества, получающиеся в ходе реакции по консистенции подобны маслам, однако являются водорастворимыми. Кроме того, они перспективны для использования в медицине, поскольку имеют способность рассасываться.

В литературе [32-34] описано вещество, образующееся при реакции с глицерином диметилсиланов или силазанов состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)$, представляющего собой цикл. При этом образующийся спирт (в случае силанов) или аммиак (в случае силазанов) легко удаляются из реакционной среды. Продукт взаимодействия легко полимеризуется, поэтому его перегоняют в вакууме (схема 1.1):

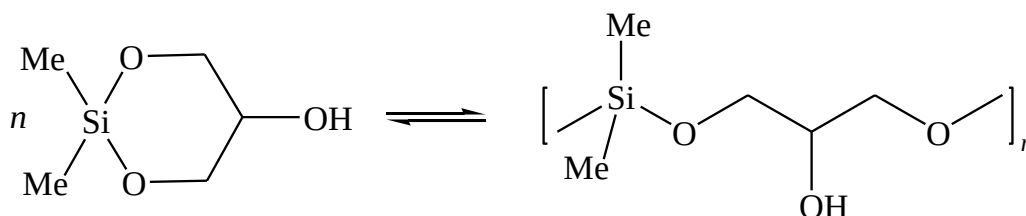


Схема 1.1 – Циклический полимеризующийся силан

Продукт реакции, являющийся вязкой прозрачной жидкостью, растворимой в воде, охарактеризован следующими параметрами: температура кипения 112–129°C при 4 мм.рт.ст, n_D^{25} 1,4387–1,4452, d_4^{25} 1,117–1,113; при хранении полимеризуется.

Полученный продукт оказывает противовоспалительное, антисклеротическое и гипохолестеринемическое действие [32], а также используется в качестве смазок для органических полимерных материалов, например, каучука [33, 34].

В работах [35–37] синтезированы полиолаты кремния, используемые для получения новых полимеров. Так в работе [36], силоксаны (метил-, этил-, фенилтрис-(β-оксиэтоксид)-силан, этил- и фенилтрис-(диэтиленгликоксид)-силаны и фенилтрис-(δ-оксибутоксид)-силаны) (см. схему 1.2) были синтезированы путем переэтерификации полиолами метил-, этил- и фенилтриэтоксид-силанов. Синтез был проведен в присутствии избыточного количества полиола, при этом побочная реакция, приводящая к образованию гетероциклических веществ, отсутствовала.

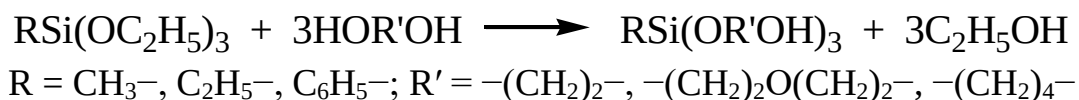


Схема 1.2 – Синтез органогликосилоксанов

Поликонденсацией из синтезированных органогликосилоксанов были получены соответствующие полимеры (схема 1.3):

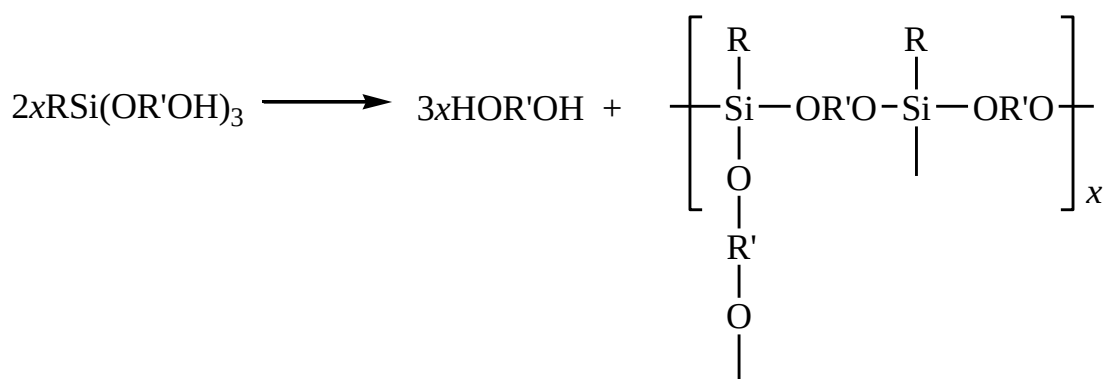


Схема 1.3 – Получение полимеров из органогликосилоксанов

Соединения общей формулы , $\text{Si}(\text{OR})_4$ где минимум один R – остаток полиола, остальные – алкильные группы, описаны в литературе [38-40] как растворимые в воде кремний-содержащие производные полиолов. Производные полиолов (полиолаты кремния) синтезированы по реакции переэтерификации тетраэтилортосиликата (ТЭОС) этандиолом, 1,2-пропандиолом, глицерином. Синтез проводили в присутствии твердого катализатора (кислотных катионо- или анионообменных смол и неорганических кислот). Полученные продукты переэтерификации могут быть использованы в качестве косметических средств (после смешения с различными ПАВ).

Известен тетракис(2–гидроксиэтил)ортосиликат, полученный реакцией ТЭОС с этиленгликолем при мольном соотношении 1 : 4 в атмосфере аргона при нагревании до 140 °С [41]. Образующийся в ходе реакции этиловый спирт удаляли при атмосферном давлении, затем в вакууме. Тетракис(2–гидроксиэтил)ортосиликат в настоящее время широко используется в золь-гель синтезе полезных для практики продуктов [42-44].

В литературе [45, 46] описан синтез кремний-содержащих материалов путем реакции переэтерификации полиатомными спиртами (этиленгликоль, 1,2-пропандиол и глицерин) ТЭОС без использования катализатора и дополнительного растворителя при соотношении Si : полиол = 1 : 4,5 (этиленгликоль), 1 : 4,7 (1,2-пропандиол) и 1 : 3,7 (глицерин). Полнота протекания реакции подтверждена спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C .

Результаты спектроскопии ЯМР ^1H и ^{29}Si указывают на олигомерный или полимерный характер продуктов вследствие образования кремний-содержащих полиолатных мостиков в равновесии с нековалентно связанным полиолом (схема 1.4):

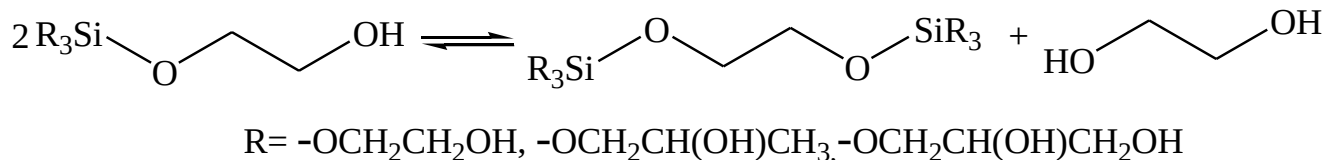


Схема 1.4 – Олигомеризация кремний-содержащих полиольных производных

С другой стороны, вместо образования мостиковой формы возможно образование хелатированной формы, при этом выделяется соответствующий полиол. Авторы отмечают, что полимерный характер продуктов является следствием образования межмолекулярных водородных связей и хелатированных/мостиковых молекул полиолатов и не является следствием гидролиза и конденсации силана. Иерархически организованные поры в монолитах образуются с использованием синтезированных полиолатов.

В статьях [47, 48] приведены данные, указывающие на то, что состав и строение продуктов взаимодействия ТЭОС с глицерином (глицеролатов кремния, $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$) зависят от количества избыточного глицерина (x) (данные масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией). Синтез кремнийсодержащих производных глицерина при $x < 4$ приводит к наличию олигомерных продуктов (см. рис. 1.1а) в смеси с мономерными глицеролатами кремния. При $x \geq 4$ получены, в основном, мономерные глицеролаты кремния (рис. 1.1б). Можно заключить, что избыток глицерина препятствует процессам поликонденсации глицеролатов кремния.

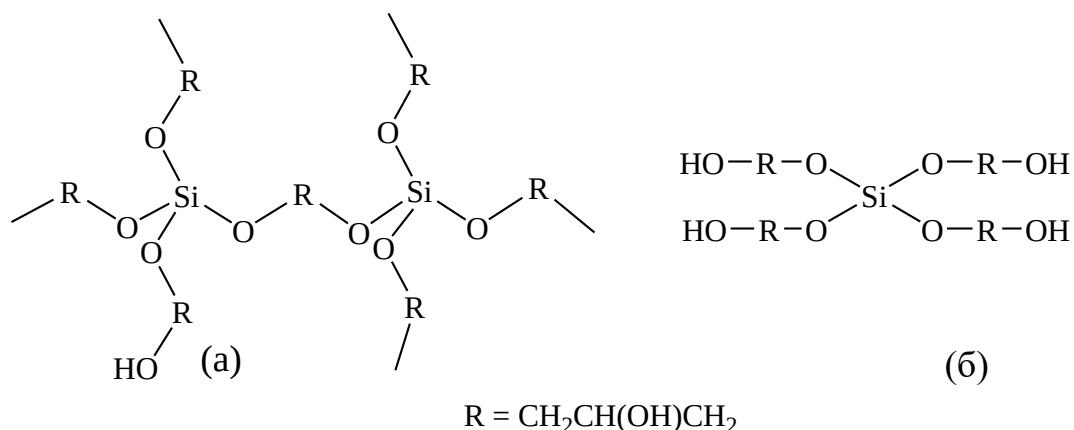


Рисунок 1.1– Олигомерный (а) и мономерный глицеролат кремния (б)

Золь-гель методом с использованием кремнийсодержащих производных глицерина синтезированы фармакологически активные гидрогели, исследованы их состав, структура и свойства [1, 49].

Большое количество работ посвящено синтезу циклических и спироциклических соединений. Так, в работе [50] изучены реакции диметилдиацетоксисиланов с моноциклоацетальными пентаэритрита, триметилолэтана и глицерина. Показано, что в случае моноциклоацеталей пентаэритрита образуются спироциклические эфиры диметилсиландиолов с ацетальной группой в одном из циклов [3-алкил-9,9-диметил-2,4,8,10-тетраоксо-9-силаспиро(5,5)ундеканам] с выходом 30–60% (схема 1.5):

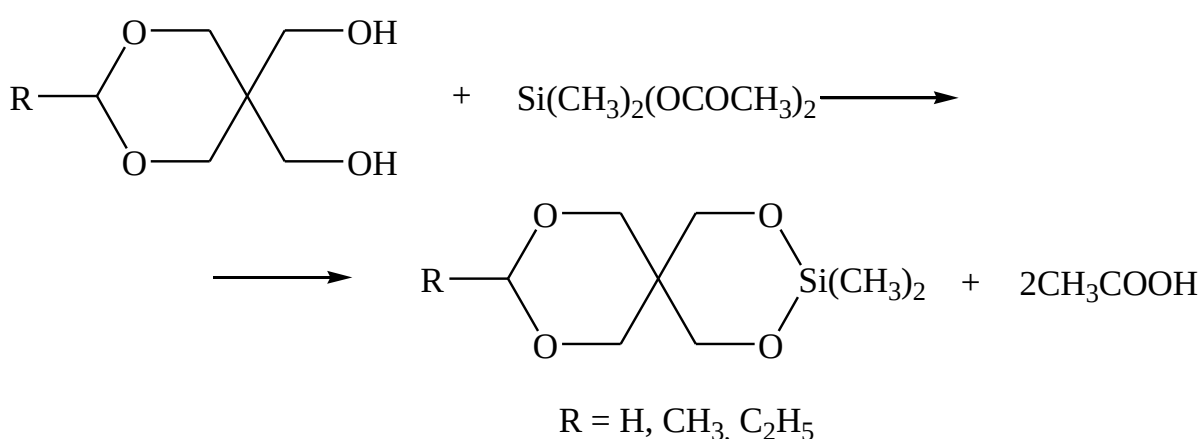


Схема 1.5 – Синтез спироциклических эфиров диметилсиландиолов

Эфиры диметилацетоксисиланов (схема 1.6а) и симметричные бис(метадиоксановые) или бис(метадиоксолановые) эфиры диметил-

силандиолов образуются при реакции моноциклических ацеталей триметилолэтана с глицерином (схема 1.66):

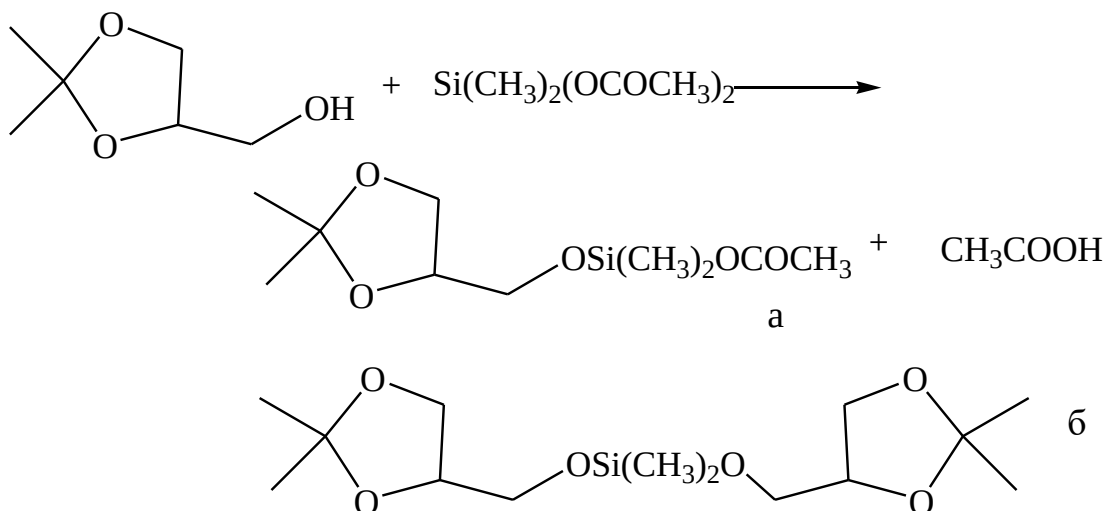


Схема 1.6 – Получение диметилацетоксисилановых (а) и симметричных бис(метадиоксановых) или бис(метадиоксолановых) эфиров диметилсиландиолов (б)

6–9-членные циклические эфиры диалкилсиландиолов синтезированы в литературе [51] при реакции диалкилдиацетоксисиланов с производными полиатомных спиртов. Выходы в таких реакциях были 50–70% (схема 1.7):

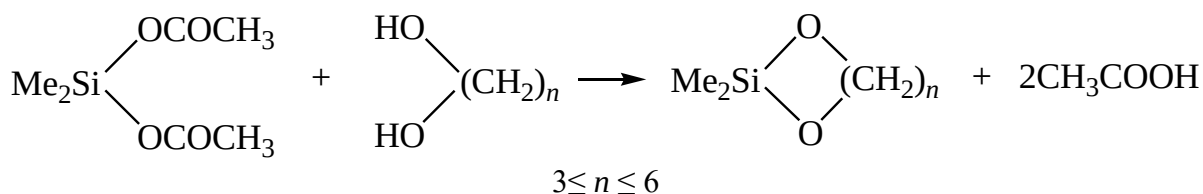


Схема 1.7 – Синтез циклических эфиров диметилсиландиолов

Реакция проведена при смешении реагентов с дальнейшим удалением уксусной кислоты при пониженном давлении. Необходимо заметить, что неотгоняемый остаток смеси диалкилдиацетоксисилана с полиолом является полимером (схема 1.8):

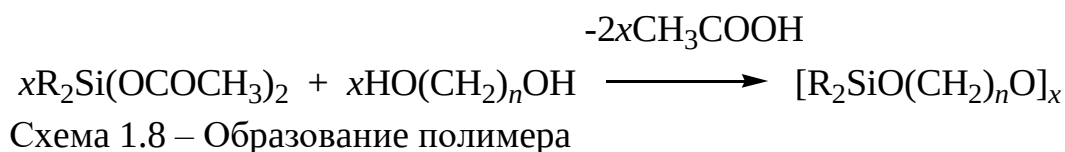


Схема 1.8 – Образование полимера

Ожидаемый циклический эфир диалкилдисиландиола образуется только при деполимеризации полимера при нагревании (схема 1.9):

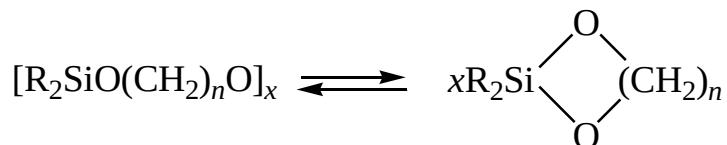
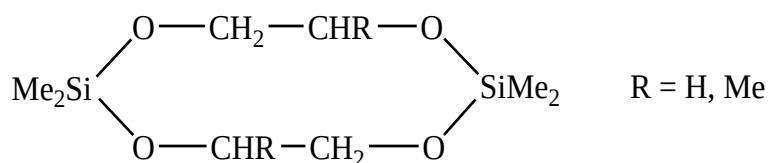


Схема 1.9 – Термическая деполимеризация

Десятичленные димеры (вместо ожидаемых пятичленных циклов) были получены по реакции этандиола и пропандиола с диметилдиацетоксисиланом:



Для синтеза диалкилдисиландиолов в циклическом виде во взаимодействии с полиатомными спиртами (этандиол, пропиленгликоль, бутиленгликоль) включены бис(диэтиламино)диметилсиланы [53] и диалкил(диэтиламино)силаны [52]. В обоих случаях были получены мономерные циклические эфиры 1,4-бутандиола и диэтиленгликоля (схемы 1.10, 1.11), тогда как в случае этиленгликоля и 1,2-пропандиола образовались десятичленные димеры:

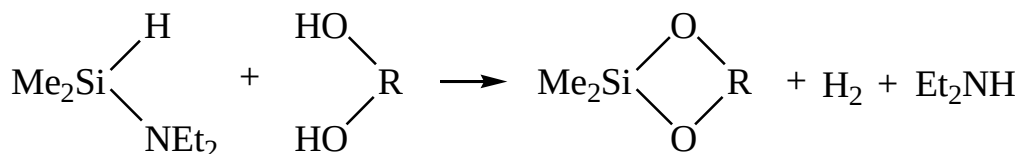


Схема 1.10 – Взаимодействие бис(диэтиламино)диметилсилана с ГЛИКОЛЯМИ

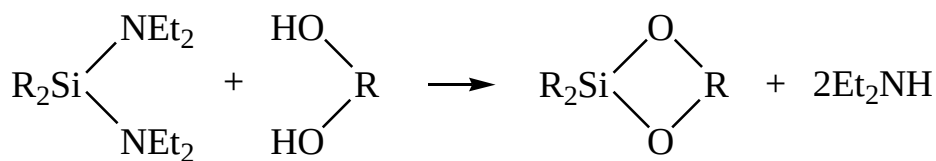
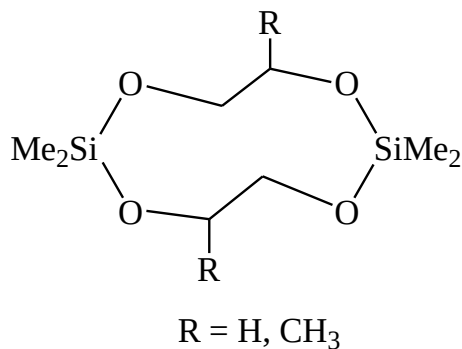
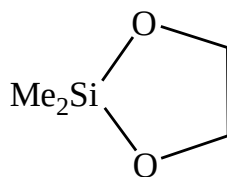


Схема 1.11 – Взаимодействие диалкил(диэтиламино)силана с гликоля-
ми

Димерные циклические соединения получают при реакции силанов с этандиолом и пропиленгликолем:



Необходимо было определить экспериментальным путем структурные особенности, которые приводят к образованию простых пятичленных циклоэфиров диалкилсиландиолов:



Авторы [54] показали, что напряженность 2-сила-1,3-диоксоланового цикла возникает из-за отсутствия и/или наличия только одного заместителя у углеродных атомов кольца, поскольку радиус атома кремния больше, чем у углерода. Для того, чтобы образовался 2-сила-1,3-диоксолановый цикл необходимо сократить тетраэдрические валентные углы C–C–O, C–O–Si или O–Si–O. Сжатие цикла (согласно гипотезе Ингольда–Торпе) возможно только при наличии *гем*-заместителей у атомов кремния и углерода в пятичленном цикле. Модели Биглеба–Стюардта продемонстрировали также напряженность 2-сила-1,3-диоксоланового цикла.

Таким образом, образование десятичленного циклического димера затруднено при присутствии одного или двух заместителей у атома C и двух заместителей у атома Si. В этом случае синтез 2-сила-1,3-диоксоланов возможен. Так, при взаимодействии с полиолами (HO–CH(R)CH(R)–OH, HO–CH(R)CR₂OH и HOCR₂CR₂OH) диалкилдихлор- или диалкилдиалкоксиси-

ланов могут быть получены стабильные мономерные соединения, содержащие пятичленный гетероцикл.

Ненапряженной конфигурацией обладают простые эфиры диалкилсиландиолов (состоящие из пяти- или шестичленных циклов). Они могут быть легко получены в мономерном виде. Переэтерификация диалкилдиалкоксисиланов 1,3-, 1,4-, 1,5- и 1,6-гликолями является наиболее удобным методом их синтеза. Соответствующие полиолаты и алколюлаты Na или K являются катализаторами данной реакции.

Дополнительно, переэтерификация диметил-*n*-бутоксисилана глицерином исследована для того, чтобы получить 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксан (схема 1.12):

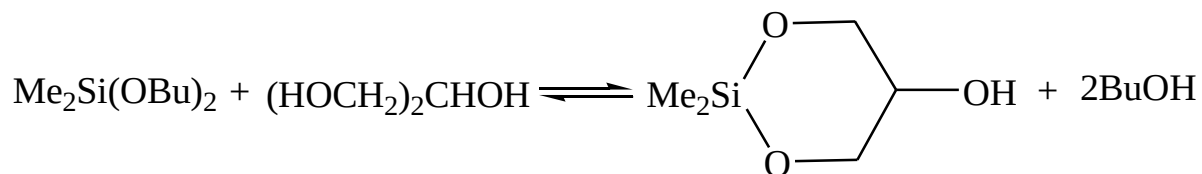


Схема 1.12 – Переэтерификация диметил-*n*-бутоксисилана глицерином

Реакцию проводили с использованием катализаторов с $\text{pH} < 7$, например, хлорида алюминия и *n*-толуолсульфокислоты, при этом продуктом реакции являлось соединение, легко полимеризующееся (см. схему 1.1). Авторы полагают, что данное соединение является шестичленным циклом, при этом доказательства инструментальными методами не описаны. Теоретически возможно образование как шестичленного, так и пятичленного цикла.

В более поздних работах [55, 56] приведены спектры ЯМР ^1H глицерина (рис. 1.2а) и частично полимеризованного 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (рис. 1.2б). Сигналы протонов ОН-групп проявляются в спектре глицерина виде триплета при CH_2 -группе (δ 4,38 м.д.) и в виде дублета при СН-группе (δ 4,46 м.д.). В спектре 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана виден дублет в области еще более слабого поля (δ 5,05 м.д.), но триплет не проявляется. Приведенные выше результаты доказывают, что образуется именно шестичленный (а не пятичленный) цикл. Методом ГЖХ, использо-

ванным для того, чтобы определить молекулярную массу, показано, что соединение является мономерным и представляет собой гетеро-

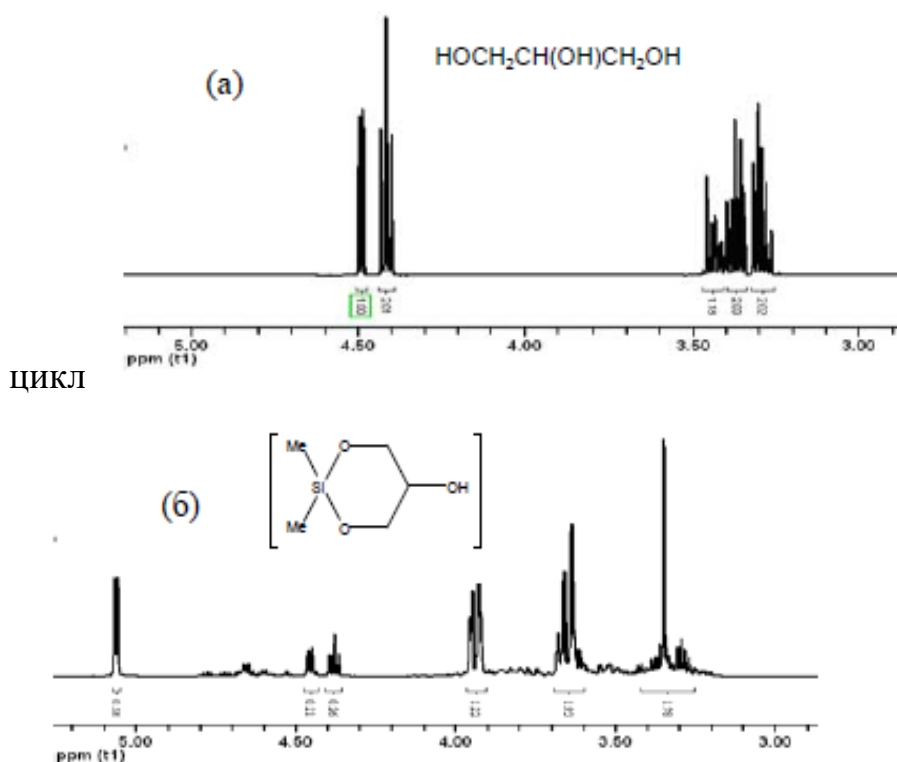


Рисунок 1.2 – Спектры ЯМР ^1H глицерина (а) и 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (б) (фрагмент)

Ранее эфиры ортокремниевой кислоты алифатического ряда были получены и исследованы в [58]. Метод их получения основан на каталитическом диспропорционировании полиэфиров, которые образуются при переэтерификации тетраэтоксисилана соответствующими гликолями в присутствии следовых количеств оснований и кислот (схема 1.13):

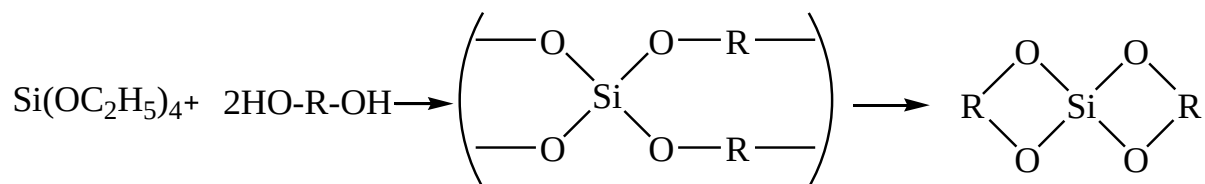


Схема 1.13 – Синтез спироциклических эфиров ортокремниевой кислоты

Полученные спироциклы ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$) при возрастании количества заместителей (CH_3 -групп) в

кольце становятся более устойчивыми и легче образуются. В исследованных условиях проведения реакции не удалось подвергнуть диспропорционированию полимерные эфиры, синтезированные подобным образом из $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ и $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

В работе [58] проведена реакция между Me-силанами, содержащими 2 и 3 функциональные группы, и многоатомными спиртами, а также их ацилокси-производными. Установлено, что диметилалкилендиоксисилан образуется по схеме 1.14:

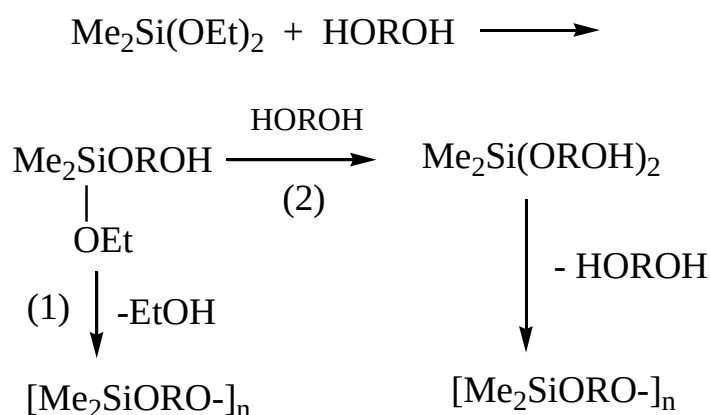


Схема 1.14 – Взаимодействие дифункциональных метилсиланов с полиолами

Стабильность соединения $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OROH})_2$, которое является промежуточным, зависит от заместителя и местоположения OH -группы. Авторы использовали такие многоатомные спирты, как 1,2-пропандиол, 2-метил-1-пропанол и 4-метил-1,2-пентандиол. Установлено, что бис(гидроксиалкокси)диметилсилан, содержащий первичные OH -группы, невозможно получить в чистом виде, поскольку он полимеризуется с образованием полиметилендиоксисилана. Аналогичные продукты могут быть получены и в случае ацилоксиолов: бис(гидроксиалкокси)диметилсиланы удалось выделить, но с небольшими выходами. В случае 2-метил-1-пропанола образуются, в основном, циклические продукты дегидратации без кремния в своем составе.

При взаимодействии $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ с трехатомными спиртами (глицерин, 1,1,1-триметилолэтан и 1,1,1-триметилолпропан) образуются продукты полимеризации (схема 1.15). Мольное соотношение реагентов составляло $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$: трехатомный спирт = 1,5 : 1,0, при этом $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$, не вступивший в реакцию, отгоняли в виде азеотропа с этанолом. Установлено, что камфорсульфоновая кислота в наибольшей степени катализирует процесс; далее для нейтрализации катализатора использовали NaHCO_3 , затем смесь отфильтровывали.

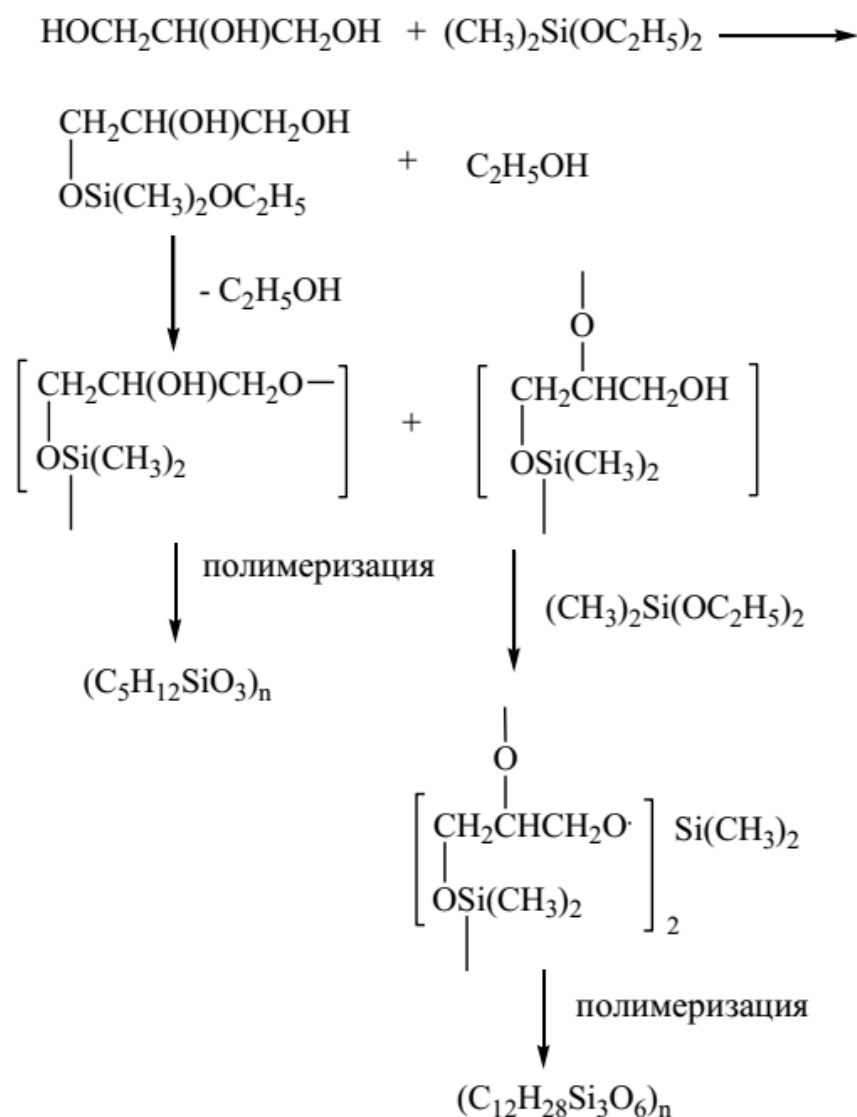
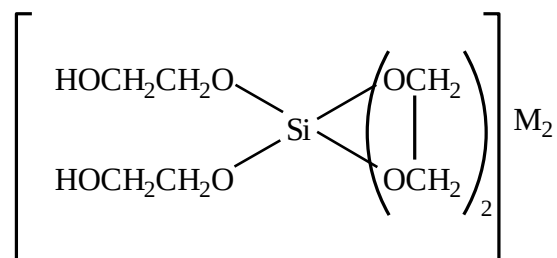


Схема 1.15 – Взаимодействие диметилдиэтоксисилана с глицерином

С другой стороны, литературные данные свидетельствуют, что кремнийсодержащие производные многоатомных спиртов склонны к

внутримолекулярному комплексообразованию, причем полученные соединения имеют кислотный характер. Например, Меервейн показал, что эфиры ортокремниевой кислоты H_4SiO_4 и двух- и трехатомных спиртов при титровании NaOH и KOH образуют внутрикомплексные соли следующего предполагаемого строения:



Авторами [60] при взаимодействии многоатомных спиртов и силикатов в водной среде были получены солеподобные вещества, в составе которых содержатся 5- и 6-членные циклы, содержащие атомы Si. Спектроскопически (ЯМР ^{29}Si) было подтверждено существование в водном растворе стабильных отрицательно заряженных комплексных соединений со следующим молярным соотношением компонентов силикат : многоатомный спирт = 1 : 1 или 1 : 2 (рис. 1.3):

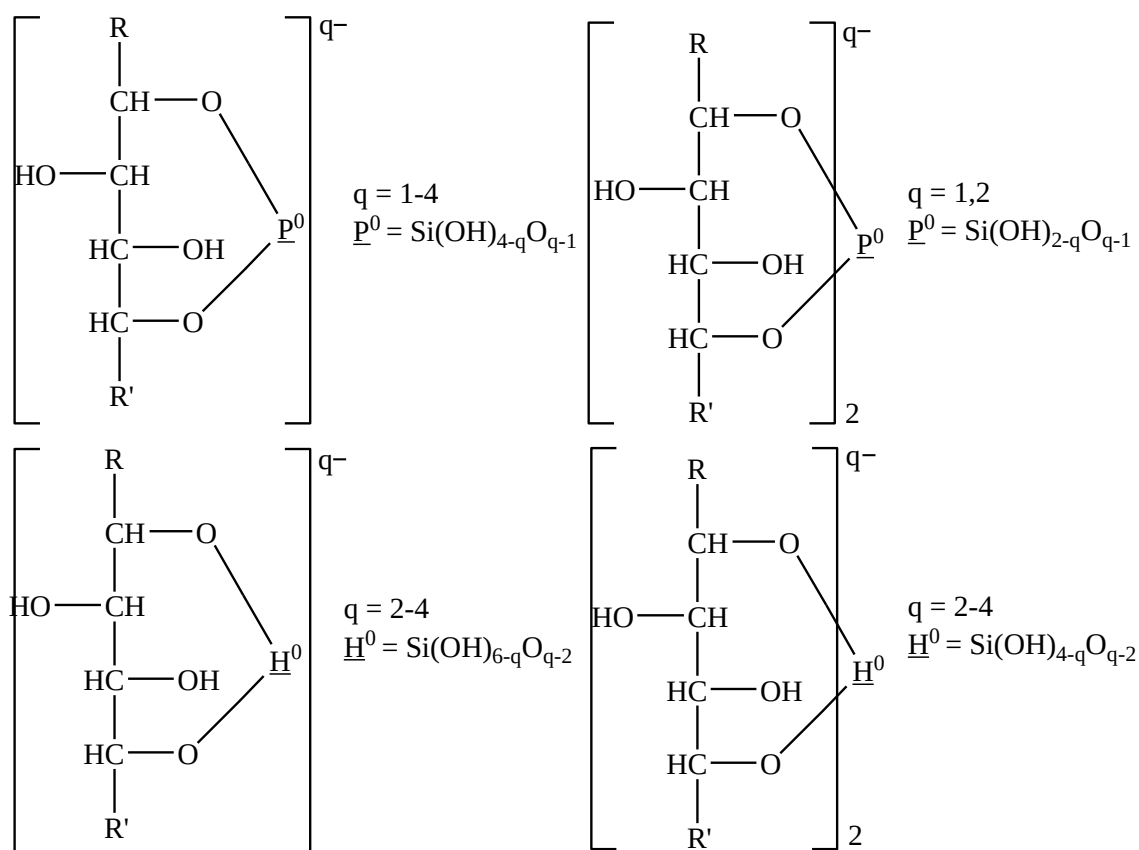


Рисунок 1.3 – Структура анионных полиолатных комплексов силикатов, содержащих пентакоординированный (P^0) силикатный центр и гексакоординированный (H^0) силикатный центр

Подобные внутримолекулярные комплексы могут быть получены в том случае, если используемый многоатомный спирт содержит 4 и более ОН-группы у соседних углеродов, из которых 2 находятся в *трео*-конфигурации. Наиболее эффективно образование подобных комплексов протекает с участием арабита, маннита, сорбита и ксилита, *мезо*-эритритол и адонит наименее активны.

Методом ЯМР ^{29}Si подтверждено, что в состав комплексов входят Si–O–C связи. Путем моделирования установлено, что многоатомные спирты при образовании этих комплексов располагаются вокруг центрального атома Si. Устойчивости данных полиолатных комплексных соединений способствует образование водородных связей между несвязанными ОН-группами многоатомного спирта и ОН-группами силикат-аниона. Благодаря тому факту, что ОН-группы связанного многоатомного спирта обращены к силикату, находящемуся в центре, комплексное соединение в целом становится гидрофобным, поскольку расположенные снаружи углеводородного цепи гидрофобны и препятствуют гидролизу комплекса.

Интересно, что подобные комплексные образования с участием силикат-анионов могут участвовать в транспорте атома Si в живой природе, включая процесс биомиметической минерализации.

В целом, проведенный обзор литературы свидетельствует, что эфиры многоатомных спиртов и ортокремниевой кислоты по своей химической природе неустойчивы и легко вступают в полимеризационные и/или поликонденсационные превращения, в виде мономеров синтезировать их практически невозможно. Однако в избыточном количестве многоатомного спирта процессы полимеризации и поликонденсации затруднены.

1.2. Биологически активные соединения кремния со связью Si-O-C

Биологически активные органические соединения кремния могут быть получены четырьмя путями [27-30]:

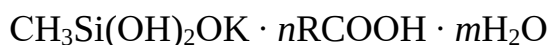
1. введение атомов кремния в молекулу известного лекарственного вещества;
2. модификация органических биологически активных соединений путем введения кремнийсодержащих групп;
3. целенаправленный синтез структурно-специфических органических соединений кремния, которые не имеют органических биологически активных аналогов, с последующим изучением их активности;
4. использование кремнийорганических соединений, в которых микроэлемент кремний содержится в биологически активной форме.

Такими путями ранее были получены фармакологически активные соединения, содержащий кремний, которые являются потенциально-перспективными препаратами для медицины, обладающие различной биологической активностью [61–64].

Особый интерес представляет кремнийорганический препарат мивал, относящийся к классу силатранов – 1-хлорметилсилатран ($\text{ClCH}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$). Он активизирует регенерацию структурных тканей и волосяных пузырьков [65], улучшает внутритканевый транспорт [66]; обладает противоопухолевым действием [67]; увеличивает количество кровеносных сосудов; стимулирует биологический синтез рибонуклеиновых кислот и гликогена, улучшает обмен в тканях. Способ получения мивала – реакция алкоголиза хлорметилтриэтоксисилана триэтанолламином. Реакция протекает в одну стадию с высоким выходом (89 – 90%), при этом используется щелочной катализатор [68].

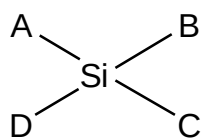
Мигуген – другой кремнийсодержащий препарат, относящийся к классу силатранов – 1-этоксисилатран ($\text{Et-O-Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$), который обладает противоопухолевой активностью [67], стимулирует ранозаживление и рост волос [69, 70], а также восстановление массы печени [71]. Мигуген легко может быть получен по реакции переэтерификации тетраэтоксисилана триэтаноламином в присутствии гидроксида щелочного металла в качестве катализатора и в присутствии инертного растворителя (выход 91%) [72].

Органические комплексы кислот (аскорбиновой, салициловой, гепариновой, лимонной, пенициллиновой, дезоксирибонуклеиновой) с солью щелочного металла (калия) и метакремниевой кислоты, называемые препаратами DNR, также относятся к биологически активным соединениям кремния [73–76]:

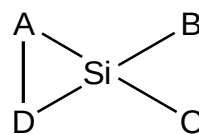


Эти комплексы обнаружили использование при осложнённых поражениях опорно-двигательного аппарата, склерозе, капиллярных патологиях, артритах и в иных случаях.

Также известны кремнийорганические соединения, являющиеся фармакологически активными [63], соответствующие общим формулам:



(a)



(б)

при этом А, В, С и D являются радикалами, отличными от ОН-группы и связанными с атомом кремния ковалентными связями. Следует отметить, что 2 или 3 связи с атомом Si являются связями типа Si–O–C, Si–S–C, Si–N–C, которые подвергаются реакциям гидролиза в живом организме до Si–ОН группировок; связи А–Si и D–Si в формуле (б) всегда являются гидролизуемыми. α- и β-гидроксикарбоновые кислоты, глюкорониды, гидроксированные или фенольные аминокислоты (например, серин, треонин и др.), соединения, содержащие –ОН или –Ph (и другие, близкие к ним) функциональные группы, многоатомные спирты, моносахариды и другие

соединения могут стабилизировать силанольные группы, образующиеся при гидролизе.

Мономерные силанолы в воде подвержены реакции конденсации, при этом образуются низкомолекулярные водорастворимые олигомеры. Наличие групп Si–ОН в составе олигомеров обеспечивает водорастворимость и биологическое действие.

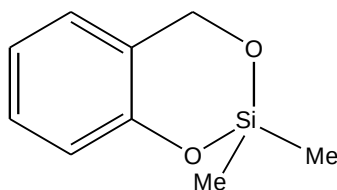
Биологически активные кремнийорганические соединения также получены авторами [64] путем гидролиза указанных ранее прекурсоров (а) и (б). Прекурсор добавляется к растворителю, содержащему от 0,1 до 5,0% воды, по капле при перемешивании. В качестве растворителей могут быть использованы спирты такие как этанол, изопропанол; жирные спирты такие как циклогексанол, октилдодеканол; гликоли такие как пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль; водорастворимые органические растворители – этилацетат, ацетон.

Силанолы проявляют различную фармакологическую активность; на их основе получены различные фармацевтические композиции в жидких, мягких и твердых лекарственных формах разнообразного лекарственного назначения: водный гель (например, на основе карбопола), стоматологические приложения (раствор или гель для десен, жевательная резинка, другие средства), глазные капли, капсулы для перорального введения; композиции для использования в косметической сфере (лосьон для волос, крем для лица и др.).

Фармакологическое действие таких кремнийсодержащих соединений определяется тем, что они биодоступны в следствие присутствия олигомеров низкой молекулярной массы, но с высоким содержанием полярных групп Si–ОН, образующих динамические структуры с водородными и ковалентными связями одновременно.

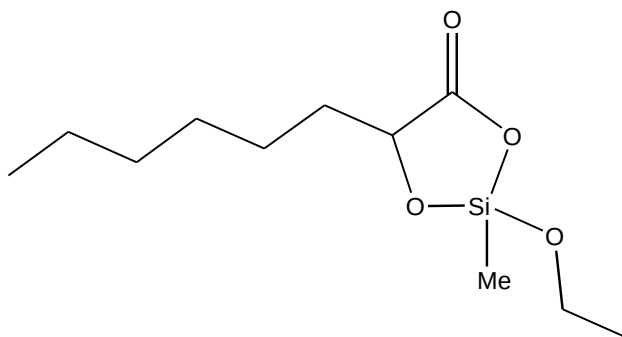
Ниже представлены некоторые представители фармакологически активных кремнийорганических соединений.

Например, известен 2-оксо-бензилокси-диметилсилан:



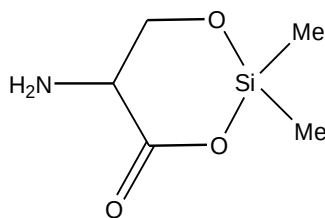
Он оказывает противовоспалительное, противовоспалительное, противовоспалительное и регенерирующее действие на кожу и слизистые оболочки кожи. Исследование было завершено при участии ряда пациентов, которые неоднократно использовали гель 2-оксо-бензилокси-диметилсилана.

Этоксиметилсилил-2-оксо-октаноат



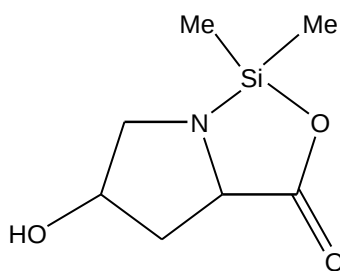
используется при разработке косметических средств: его добавляют в тушь и крем для губ, который сначала смешивают в растекающемся масле. Установлено, что этоксиметилсилил-2-оксо-октаноат обеспечивает ревитализацию и защиту слизистой оболочки слизистой оболочки и эпидермиса от активности свободных радикалов.

2,2-диметил-4-оксо-5-амино-1,3-диокси-циclosилан или диметилсилил-L-серин



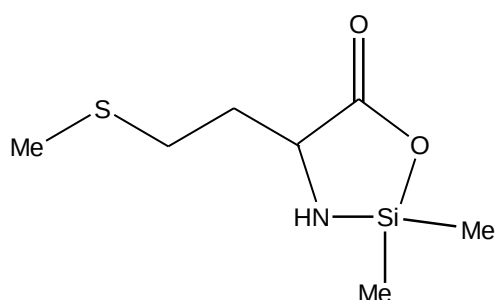
обладает сахароснижающим действием, предохраняет артериальные ткани от склероза и восстанавливает их эластичность при пероральном приеме капсул.

Диметилсилил-L-гидроксипролин



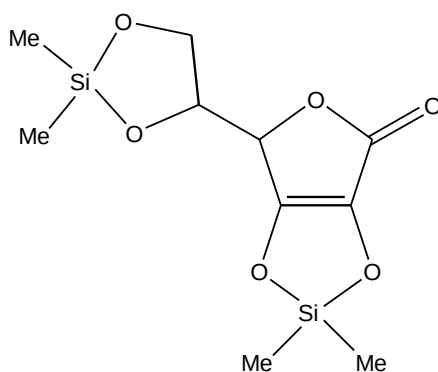
обладает высоким противовоспалительным и регенерирующим действием и может быть использован при лечении артроза (пероральное введение в виде капсул).

Диметил-силил-*L*-метионин



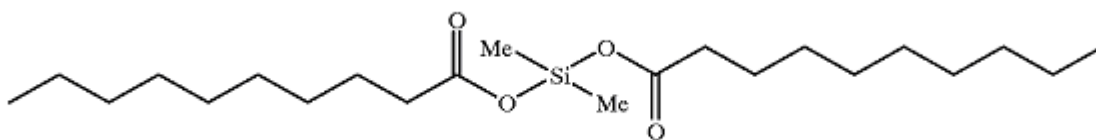
используется в качестве увлажняющего геля-крема, который используется для снижения веса. Гель наносился мягкими, массирующими движениями по поверхности до полного впитывания.

Диметилсилил-2,3,5,6-аскорбат



эффективен при борьбе со старением и утомляемостью (периодами депрессии). Кроме того, диметилсилил-2,3,5,6-аскорбат был использован в виде компонента офтальмологической мази, нейтрализуя действие свободных радикалов и тем самым способствуя лечению катаракты. ¶

Применение диметилдидеканоилоксисилана



в форме капсул улучшает венозную и лимфатическую микроциркуляцию путем воздействия на стенки капилляров.

Известно, что водорастворимое биологически активное кремнийорганическое соединение – поли(диметил-1-сила-1-диокса-2,6-гексанол-4) состава $[-\text{SiMe}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-]_n$, где $n > 1$ [32], может быть синтезировано из диметилдиалкоксисиланов или диметилсилазанов и глицерина. Поли(диметил-1-сила-1-диокса-2,6-гексанол-4) не токсичен, оказывает стимулирующее влияние на образование соединительной ткани, кроме того, проявляет противовоспалительное, регенерирующее, цитопротекторное и транскутанное действие. Данное вещество возможно применять в самостоятельном виде (инъекционный 0,25, 0,5 или 1%-ный раствор, либо компрессы), возможно также сочетать его с биологически активными или лекарственными добавками (например, с салициловой кислотой) для лечения воспалений, ожогов, остеопороза.

Известны также глицерогидрогели состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где $3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$ [1, 49, 56], полученные на основе биологически активных глицеролатов кремния. Глицерогидрогели не проявляют токсического влияния на организм, при этом обладают биологической активностью, вследствие чего могут применяться как самостоятельно в качестве ранозаживляющих, регенерирующих и транскутанно-активных средств, так и в качестве основ мягких лекарственных форм.

Известны кремнийсодержащие производные не только глицерина, но и полиэтиленгликоля, также обладающие биологической активностью [77, 78].

С использованием гидрогелей были разработаны фармацевтические композиции с широким спектром возможного применения в медицинской практике [2-27]. Все составы прошли цикл доклинических исследований с использованием экспериментальных и лабораторных животных, которые

подтвердили отсутствие токсичности и эффективность фармакологического действия.

Таким образом, биологически активные кремний-содержащие соединения, проявляющие обширный спектр фармакологической активности (противовоспалительной, ранозаживляющей, регенерирующей, антисклеротической, гипохолестеринемической и др.) известны в литературе. Перспективным классом среди них являются производные полиолов. Однако состав, строение и свойства продуктов недостаточно подробно изучены, несмотря на их значимость для практики. В случае диметилглицеролатов кремния, ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН было исследовано строение циклического диметилглицеролата кремния. Циклический диметилглицеролат кремния и продукт полимеризации также были синтезированы и описаны в литературе.

Основываясь на известных данных, представляло интерес разработать оптимальную опытно-промышленную технологию производства субстанций глицеролатов кремния, провести стандартизацию наиболее перспективной субстанции и разработать фармацевтические композиции на их основе для последующего внедрения в медицинскую и ветеринарную практику.

1.3. Основы синтеза и особенности промышленной технологии глицеролатов кремния

Простейшим представителем кремневодородов является силан SiH_4 , который является исходным веществом для получения низкомолекулярных кремнийсодержащих веществ. При замене в нём водорода на различные группы атомов или атомы наблюдается образование разнообразных веществ, называемых кремнийорганическими.

Глицеролаты кремния состава $\text{R}_n\text{-Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_{4-n}$ в соответствии с номенклатурой основных классов низкомолекулярных кремнийорганических соединений относятся к классу тетраалкокси(арокси)силанов $(\text{RO})_4\text{Si}$ и

алкил(арил)алкокси(арокси)силанов $R'_n\text{--Si(OR)}_{4-n}$ (R, R' – алкильные или арильные радикалы, $R \neq R'$ и $n = 1 \div 3$). Эти соединения называются также эфирами ортокремниевой кислоты и замещёнными эфирами ортокремниевой кислоты соответственно, кроме того они являются продуктами формального замещения в силане на четыре алкокси- или арилоксигруппы (в случае тетраалкил(арил)оксисиланов) либо на углеводородные радикалы при условии замены H в связи Si-H на алкоксильные или арилокси-группы (при этом образуются алкил(арил)алкокси(арокси)силанов).

Соединения, в молекулах которых атом кремния связан с органическими радикалами через кислород, представляют достаточно хорошо изученную группу органических эфиров кремневых кислот.

В современной литературе имеется тенденция не причислять эфиры ортокремниевой кислоты к истинным кремнийорганическим соединениям, так как в их молекулах отсутствует связь Si—C. Несомненно, это обстоятельство выделяет эфиры ортокремниевой кислоты в особый тип органических производных кремния. Эфиры в настоящее время интересны не только как полупродукты для синтеза замещённых эфиров, но и с точки зрения непосредственного получения полисилоксанов.

Различают простые эфиры H_2SiO_3 , или тетраалкокси(тетраарилокси)-силаны. В простых эфирах Si атом связан с алкокси(арилокси)-группами, которые являются одинаковыми заместителями. В смешанных эфирах этой кислоты кремний связан с различными группами.

Способы для получения органических мономеров кремневых кислот

Наиболее широко используются в промышленности следующие способы синтеза: через органические соединения магния; прямой синтез – реакция органических галоген-производных с кремнием и катализатором; дегидроконденсация – замена H на органические радикалы; термоконденсация – реакция галоген-производных с хлорсодержащими силанами (протекает при высоких t реакции; гидросилилирование [79].

Получение алкокси(арокси)силанов

Наибольшее значение для практики имеют эфиры кремниевой кислоты, не имеющие связей Si—C в молекуле.

Тетраэтоксисилан (ТЭОС). Эбельман в 1844 г синтезировал простой эфир ортокремневой кислоты по следующей схеме (схема 1.16):

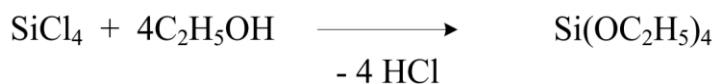


Схема 1.16 – Получение тетраэтоксисилана

При этом возможно применять не только тетрахлорсилан, но и бром- и фтор-производные. При использовании йод-производных наблюдается разрушение Si—OC₂H₅ (схема 1.17):



Схема 1.17 – Расщепление Si—OC₂H₅ связи

С использованием SiI₄ ТЭОС образуется только по следующей схеме (схема 1.18):



Схема 1.18 – Получение ТЭОС из SiI₄

Позже были применены новые способы синтеза:

1) Реакция эфиров HNO₂ с SiCl₄ (схема 1.19):



Схема 1.19 – Получение тетраалкокси(арокси)силанов из SiCl₄ и эфиров HNO₂

2) Действие метилового спирта на тетраизоцианатсилан (схема 1.20):



Схема 1.20 – Получение тетраалкокси(арокси)силанов из MeOH и тетраизоцианатсилана

3) Реакция тетрааминосиланов со спиртами (схема 1.21):



Схема 1.21 – Реакция спиртов с тетрааминосиланами

4) Взаимодействие тетераароксисиланов и алифатических спиртов (или тетраалкоксисиланов с ароматическими спиртами) (схема 1.22):

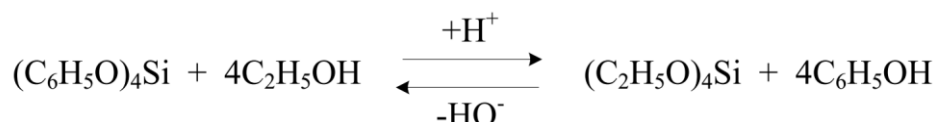


Схема 1.22 – Взаимодействие тетераарокси- либо алкокси-силанов с алифатическими либо ароматическими спиртами соответственно

5) Действие MeOH на Si или на силициды металлов (схема 1.23):

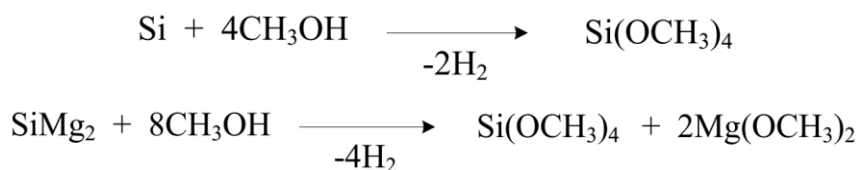


Схема 1.22 – Реакция кремния и силицидов металлов с метиловым спиртом

6) Взаимодействие спиртов с SiS_2 (схема 1.23):

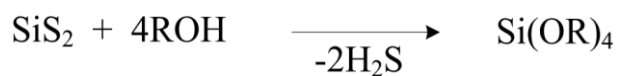


Схема 1.23 – Реакция спиртов с дисеросодержащим производным кремния

7) Действие натрия (мет.) на хлоралкоксисиланы (схема 1.24):



Схема 1.24 – Взаимодействие алкоксихлорсиланов с Na

На сегодняшний день в производстве тетралкокси(арокси)силанов используется способ, включающий взаимодействие четырёххлористого кремния со спиртами или фенолами, поскольку является наиболее простым и экономичным.

Этерификация SiCl_4 AlkOH или PhOH идёт в несколько стадий и в общем виде может быть записана так (схема 1.25):

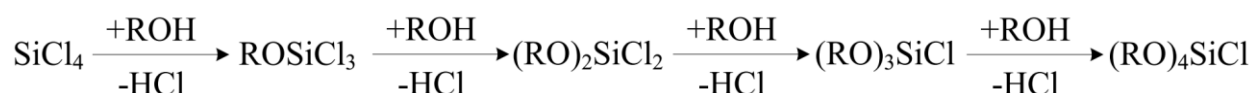


Схема 1.25 – Этерификация тетрахлорида кремния спиртами или фенолами

Можно заключить, что во всех случаях имеет место образование нескольких полупродуктов, при этом в них имеется связь Si-атомов с хлором и алкоксильными/арилокси-группами одновременно. Данные вещества являются хлор-содержащими эфирами H_3SiO_3 (алкокси(арокси)хлорсиланами).

Этерификация необратима и зависит от количества прекурсоров, интенсивности нагревания и перемешивания компонентов, а также порядка их добавления. Известно, что необходимо SiCl_4 добавлять к спиртам, при этом спирт должен находиться в количестве, большем стехиометрического на 5-10 масс.%. При этом возможна побочная реакция спирта с образующимся HCl , если использовать гораздо больший избыток. Выделяющаяся вода в ходе этой побочной реакции провоцирует гидролиз образующихся эфиров. При увеличении количества SiCl_4 наблюдается другая побочная реакция с получением хлорпроизводных эфиров (схема 1.26):

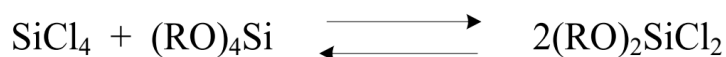


Схема 1.26 – Образование хлорэфиров ортокремниевой кислоты

При нагревании смеси хлористый водород удаляется из системы, и образование эфиров завершается. Такого же эффекта можно достичь при пропускании через систему азота или сухого воздуха.

ТЭОС наиболее широко используется среди всех эфиров кремниевой кислоты. Он является дешевым, наиболее простым в синтезе, менее токсичным (в отличие от тетраметокси- и тетрапропоксисиланов). При реакции образуется смесь ТЭОС и этилсиликата (продукта частичной гидролитической конденсации – образуется при использовании смеси абсолютного этанола с этанолом, содержащим воду).

Для получения замещённых эфиров ортокремневой кислоты в настоящее время на практике применяют два основных метода: метод Гриньяра, основанный на взаимодействии тетраалкоксисиланов с магнийорганическими соединениями (схема 1.27):

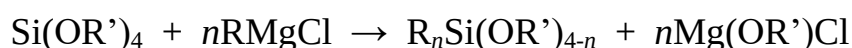


Схема 1.27 – Метод Гриньяра

и метод этерификации органохлорсиланов спиртами (схема 1.28):

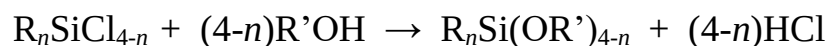


Схема 1.28 – Этерификация органохлорсиланов

Первый метод в настоящее время применяют лишь в производстве олигоэтилсилоксанов и полифенилэтилсилоксанов, где не требуется громоздкой и трудоёмкой стадии очистки и выделения индивидуальных алкил- или арилалкоксисиланов, а второй метод используют в случае получения индивидуальных алкил- и арилалкоксисиланов.

Замещенные эфиры кремниевой кислоты проявляют свойства тетраалкокси(арокси)силанов. Однако, тип и количество органических радикалов Si атома определяют реакционную способность этих веществ.

При этерификации органохлорсиланов спиртами в реакционной смеси кроме целевого продукта всегда содержатся непрореагировавший спирт,

хлороводород и продукты частичного замещения – хлорэфиры ортокремневой кислоты. При изменении условий реакции (например, продолжительности синтеза или количества исходных компонентов) качественный состав смеси остаётся тем же, а изменяется лишь количественное соотношение компонентов, причём всегда так, что отношение произведения мольных количеств спирта и хлорэфиров к произведению количеств продуктов полного замещения и хлороводорода при одной и той же температуре практически остаётся постоянным.

Это говорит о том, что в реакционной смеси при синтезе алкил- или арилалкоксисиланов существует равновесие с константой равновесия (K), $K = \kappa_2/\kappa_1$ (схема 1.29):

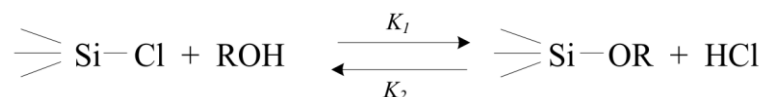


Схема 1.29 – Равновесие при синтезе алкил- или арилалкоксисиланов

При этерификации скорость прямой реакции (κ_1) всегда выше скорости обратной реакции (κ_2), поэтому во время смешения исходных реагентов образуется преимущественно целевой продукт и реакция идёт с интенсивным выделением хлороводорода, что способствует смещению равновесия в сторону образования целевого продукта. Однако при этерификации органохлорсиланов необходимо помнить, что если процесс этерификации тетрахлорида кремния практически необратим, то замена атомов хлора в SiCl_4 на органические радикалы будет способствовать значительному повышению значения K , т.е. в случае этерификации органохлорсиланов будет резко усиливаться обратная реакция. Можно заключить, при образовании алкоксиорганосиланов получается гораздо большее количество хлорированных эфиров, чем в синтезе тетраалкокси(арокси)силанов.

Основываясь на всем вышеизложенном, в синтезе замещенных эфиров H_3SiO_3 необходимо прекурсоры в синтезе загружать в реактор в одно и то же

время. Кроме того, требуется максимально быстро удалять из реакционной смеси HCl [80]

Алкоголиз

Реакция ТЭОС и ТМОС (тетраметилортосиликат) и веществами, содержащими ОН-группы (например, высшие спирты) является подходящим методом синтеза высших эфиров H_3SiO_3 . Такая реакция называется алкоголизом, при этом реакция не обладает недостатками этерификации (образование HCl, использование SiCl_4).

Если молекулярная масса спирта больше, чем алкокси-группы, реакция протекает легко, наоборот – для протекания реакции нужны катализаторы либо повышенная температура, как, например, при реакции ТЭОС с MeOH ($t = 210^\circ\text{C}$) (схема 1.30):

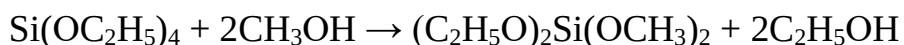


Схема 1.30 – Реакция ТЭОС с метиловым спиртом

Реакция протекает с количественными выходами при использовании сухого HCl, SiCl_4 , Na или CH_3ONa в качестве катализаторов.

Алкоголиз проводят в колбе, которая является кубом ректификационной колоны, при этом отгоняют образующийся спирт [81].

Необходимо отметить следующие особенности промышленной технологии кремнийорганических мономеров:

- 1) поливариантность аппаратного оформления процесса;
- 2) агрессивность реакционных масс и связанные с этим повышенные требования к используемым материалам;
- 3) небольшой объём выпускаемой продукции и вследствие этого осуществление синтеза некоторых кремнийорганических соединений периодическим способом, что приводит к удорожанию продукции за счёт высоких постоянных эксплуатационных затрат;

4) широкий ассортимент мономеров (например, только американская фирма Dow Korning выпускает около 2500 наименований кремнийорганических мономеров, олигомеров и полимеров);

5) относительно высокая цена на кремнийорганическую продукцию [80].

1.4. Методы моделирования гетерофазных процессов переэтерификации

Исходные компоненты в синтезе глицератов кремния являются несмешивающимися в нормальных условиях между собой жидкостями. Применяемый процесс переэтерификации (алкоголиза) можно рассматривать как гетерофазный процесс переэтерификации в системе «жидкость-жидкость».

Равновесие в гетерофазных системах «жидкость – жидкость»

Разница в концентрациях в двух жидкостях является движущей силой диффузии компонентов из одной фазы в другую. Аналогично всем процессам обмена массы (абсорбции, ректификации), это переход прекращается по достижении системой состояния равновесия. Процесс переноса основан на законах диффузии и распределения веществ в двух фазах, при этом данный факт не зависит от агрегатного состояния исходной смеси.

Важнейшей характеристикой равновесия в гетерофазных системах *жидкость - жидкость* является коэффициент распределения γ_i (K_r), равный отношению равновесных концентраций переходящего компонента i в жидких фазах $C_{i,2} = \gamma_i C_{i,1}$. Форма этого уравнения подобна уравнению, которое описывается законом Генри,

$$P = K_g x, \quad \text{или} \quad P = H_g C_{г, ж},$$

где K_g (H_g) – коэффициент Генри; P – парциальное давление газа, x – мольная доля газа в растворе, $C_{г, ж}$ – концентрация газа в растворе

Величина γ_i не поддается теоретическому расчету и определяется для каждой индивидуальной системы опытным путем.

Подобно одноименным параметрам других диффузионных процессов величины γ_i растут с повышением температуры. Влияние давления на растворимость и коэффициент распределения γ_i практически очень мало и не оправдывает усложнения аппаратуры и осуществления процесса при избыточных p .

Кинетика гетерофазной реакции переэтерификации

Перенос реагирующих веществ за счет передачи массы между фазами является особенностью процессов, происходящих в двух фазах (гетерофазных). При этом несколько областей реакций в гетерофазе, которые отличаются закономерностями и являются более сложными, чем гомогенные процессы, существуют зависимо от скоростей реакции и передачи массы.

Для гетерофазной реакции $A_{\text{ж}} + Y_{\text{ж}} \rightarrow \text{продукты}$, протекающей в гетерофазной системе *жидкость-жидкость* реагент А находится в жидкой фазе 1, где его концентрация равна $C_{A,1}$, а реагент Y – в жидкой фазе 2, где $C_{Y,2}$ ($P_{Y,2}$) – концентрация (парциальное давление) компонента Y (см. рис. 1.4).

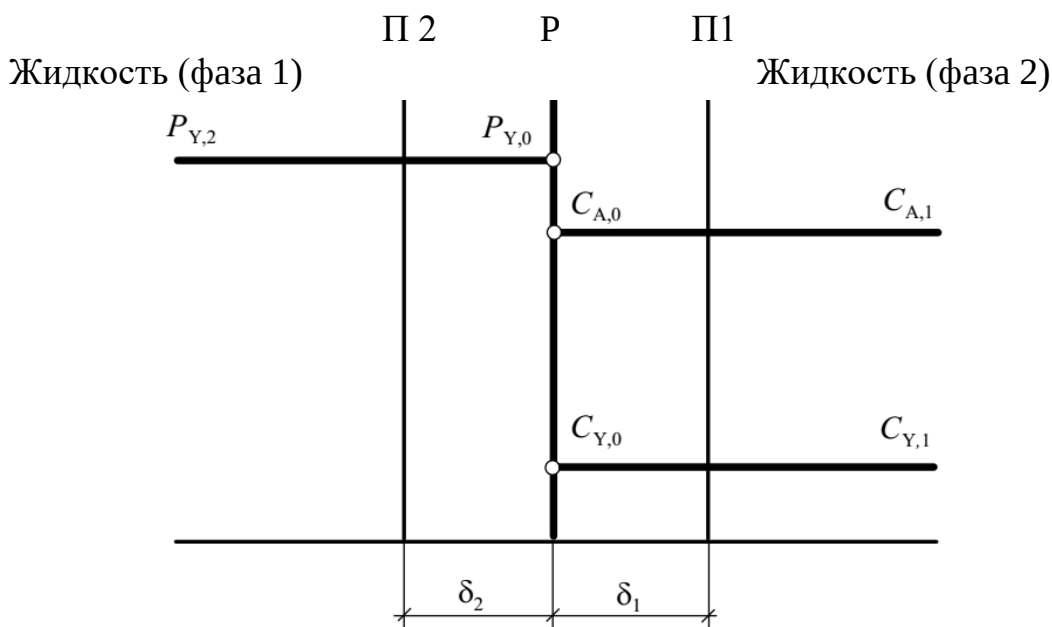


Рисунок 1.4 – Профиль количества реагентов у границы раздела фаз при протекании гетерофазной реакции в кинетической области

Равновесие наблюдается тогда, когда передача массы происходит быстрее, чем реакция. При этом скорость всего этого процесса определяется самой медленной стадией (т.е. химической реакцией). Данная область протекания гетерофазных процессов имеет название «кинетическая» [82].

Моделирование кинетики гетерофазной реакции переэтерификации

Лэнгмюр, Темкин и др. [83, 84] определили основы кинетики гетерогенных процессов. Понятие «идеальный адсорбированный слой» основано на понятии гомогенных реакций и впервые описано в [83, 84]. Эта модель использует следующие предположения:

- вся поверхность катализатора равноценна, энергия хемосорбции не зависит от адсорбентов, которые наполняют поверхность;
- катализатор не меняется, его свойства не зависят от состава системы и того, как система воздействует на катализатор;
- Энергия распределяется равномерно.

Закон действующих поверхностей (ЗДП) формально аналогичен кинетическому закону действующих масс в случае простых процессов с участием твердых поверхностей [83, 84].

Согласно изначальной формулировке ЗДП, произведение концентраций (на поверхности) веществ, вступающих в реакцию, находящихся в степенях стехиометрических коэффициентов, при которых вещества вступают в реакцию, пропорционально скорости этой реакции:

$$W = k Q_{Z_1}^{\nu_1} \cdot Q_{Z_2}^{\nu_2} \cdot \dots \cdot Q_{Z_0}^{\Delta\nu} = W = k \cdot \theta_{z_1}^{\nu_1} \cdot \theta_{z_2}^{\nu_2} \cdot \dots \cdot \theta_{z_0}^{\Delta\nu} = k \prod_{i=1}^n \theta_{z_i}^{\nu_i} \cdot \theta_{z_0}^{\Delta\nu}.$$

где k — константа скорости;
 θ_{z_i} — доля поверхности, занятой i -й адсорбированной частицей;
 θ_{z_0} — доля свободной поверхности; ν_i — стехиометрические коэффициенты реакции; $\Delta\nu$ — изменение количества молей при химической реакции.

Методы построения кинетических моделей гетерогенных реакцийМетод, основанный на элементах теории Ленгмюра

Известен следующий алгоритм построения кинетической модели методом Ленгмюра:

1. Механизм гетерогенной химической реакции записывается в виде совокупности простейших стадий.
2. Выражения скоростей реакций элементарных стадий записываются, основываясь на ЗДП.
3. Определяется лимитирующая стадия. Все остальные стадии являются быстрыми и равновесными.
4. Для равновесных стадий приравниваются прямая и обратная скорости и концентрации промежуточных соединений выражаются через концентрацию промежуточного соединения, участвующего в лимитирующей стадии и концентрации наблюдаемых веществ.
5. В результате решения системы алгебраических уравнений определяются выражения для концентрации промежуточного соединения, входящего в уравнение скорости лимитирующей стадии, через концентрации наблюдаемых веществ и константы скоростей элементарных стадий. При этом используется уравнение нормировки, в котором количество активных центров на поверхности катализатора принято равным единице и равно сумме долей поверхности катализатора, занятых промежуточными соединениями и свободными центрами.
6. Записывается выражение скорости гетерогенной химической реакции по лимитирующей стадии.

Метод стационарных концентраций

Стационарным считается такой режим, при котором параметры в каждой точке системы в заданный промежуток времени сохраняются постоянными.

Так как скорость химического процесса существенно зависит от концентраций промежуточных веществ, то при стационарном режиме ее протекания концентрации промежуточных соединений должны оставаться постоянными. Таким образом, при стационарности прохождения химической реакции концентраций полупродуктов стационарны. При этом полупродукты многократно в ходе химической реакции образуются и разлагаются с образованием других полупродуктов. Тогда *условие стационарности* можно выразить следующим образом [85]:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = 0.$$

Выполнение условия стационарности означает, что алгебраическая сумма скоростей образования и расходования каждого из промежуточных соединений равна нулю. Для реализации стационарного режима необходимо сохранение постоянства внешних параметров режима, а для гетерогенных каталитических реакций – и постоянство каталитической активности катализатора.

При использовании метода стационарных концентраций для построения кинетической модели гетерогенной химической реакции необходимо:

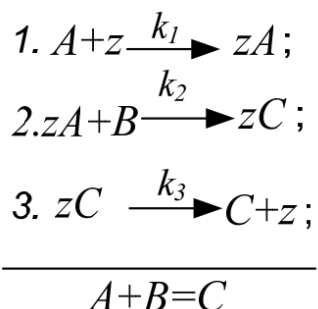
1. Протекание гетерогенной реакции разложить на совокупность элементарных стадий (механизм).
2. Математическое выражение для скоростей стадий определить на основании ЗДП.
3. Условие стационарности определить по полупродуктам.
4. Решить данную систему уравнений и определить математические выражения для $C_{\text{полупродуктов}}$.
5. По любой стадии написать математическое выражение для скорости гетерогенной реакции.

Метод построения кинетических моделей с использованием элементов теории графов

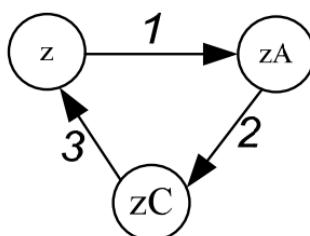
Механизм реакции



можно представить в виде последовательности элементарных стадий:



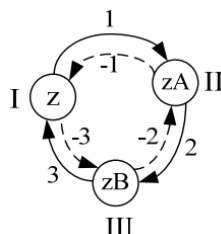
Граф для данного механизма реакции имеет следующий вид



Для обратимой химической реакции



граф механизма реакции будет иметь вид:



Веса каркасов:

	прямые	обратные	смешанные
I	$b_2^+ b_3^+$;	$b_2^- b_1^-$;	$b_3^+ b_1^-$;
I	$b_1^+ b_3^+$;	$b_3^- b_2^-$;	$b_1^+ b_2^-$;
I	$b_1^+ b_2^+$.	$b_1^- b_2^-$.	$b_2^+ b_3^-$.

В общем случае *вес дуги* графа определяется отношением скорости стадии к концентрации промежуточного вещества, которое в ней участвует:

$$b_s^+ = \frac{v_s^+}{z_s};$$

$$b_s^- = \frac{v_s^-}{z_{s+1}},$$

где b_s^+ , b_s^- – веса дуг в прямом и обратном направлениях соответственно; v_s^+ , v_s^- – скорости реакций в прямом и обратном направлениях; z_s , z_{s+1} – концентрация промежуточного вещества в стадиях s или $s+1$. В целом выражение скорости гетерогенной химической реакции можно записать следующим образом:

$$W = \frac{\prod_{i=1}^n b_i^+ - \prod_{i=1}^n b_i^-}{\sum B_{\text{пр}_i} + \sum B_{\text{обр}_i} + \sum B_{\text{смеш}_i}}$$

Скорость химической реакции равна произведению весов дуг в прямом направлении «минус» произведение весов дуг в обратном направлении, отнесенное к сумме весов каркасов в прямом, обратном и смешанном направлениях [82].

1.5. Оптимизация химико-технологических систем с привлечением методов и средств вычислительной гидродинамики

В современной практике решения инженерных задач, связанных с перемешиванием, большое распространение получило применение методов и средств вычислительной гидродинамики (англ. Calculating Fluid Dynamics, CFD) [86-96].

В основе методов вычислительной гидродинамики лежит численное решение уравнений Навье – Стокса методом конечных элементов. Математические модели, применяющиеся при численном моделировании методом конечных элементов, как правило, состоят из базовых уравнений сохранения массы и количества движения в однофазной или многофазной постановке и моделей турбулентных пульсаций. При необходимости математические модели дополняются собственными вспомогательными моделями, описывающими те или иные аспекты моделируемых процессов.

При невозможности проведения экспериментов (токсичность, объем, стоимость или сложность проведения), а также как дополнение к исследованиям зачастую используют математическое моделирование процессов при перемешивании системы.

Отсутствие зависимости от масштаба системы является основным достоинством математического моделирования при перемешивании. При этом основная проблема при использовании многокомпонентных течений – возрастание ресурсоёмкости при возрастании количества компонентов и рост плотности сетки расчетов. Для использования вычислительной гидродинамики на практике изменение и усовершенствование математических моделей является основным фактором.

Дополнительно, только частное решение – результат математического моделирования. При реальном производственном процессе в случае отсутствия необходимой мощности установок для математического моделирования применение результатов анализа, а также их обработка, могут вызывать затруднения [97].

Моделирование с использованием методов и средств вычислительной гидродинамики широко распространено в зарубежной практике проектирования и модернизации технологического оборудования, так как позволяет при относительно малых материальных и временных затратах определить оптимальные параметры конструкции и гидродинамические режимы работы химических реакторов.

Для моделирования процесса перемешивания реакционной массы используется программное обеспечение ANSYS Fluent, ANSYS Inc. США, применяемое в вычислительной гидродинамике, в основе которого лежит описание модели «смеси».

Данная модель представляет собой уравнения Навье-Стокса с усредненными по объемным долям компонентов смеси плотностью, вязкостью и скоростью. Усреднение свойств многокомпонентного потока проводится следующим образом:

$$\begin{aligned}\rho_m &= \sum_{\phi=1}^n \alpha_{\phi} \rho_{\phi}, \\ \mu_m &= \sum_{\phi=1}^n \alpha_{\phi} \mu_{\phi}, \\ \vec{u}_m &= \frac{\sum_{\phi=1}^n \alpha_{\phi} \rho_{\phi} \vec{u}_{\phi}}{\rho_m},\end{aligned}$$

где ρ – плотность, кг/м³;

μ – вязкость, Па·с;

α – объемная доля;

u – скорость течения, м/с;

m – индекс величин, усредненных по объемным долям компонентов дисперсной системы;

ϕ – индекс величин, относящихся к компоненту дисперсной системы (глицерину или тетраэтоксисилану).

Уравнение неразрывности для модели смеси из n компонентов имеет при этом следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}(\rho_m) + \operatorname{div}(\rho_m \vec{u}_m) &= \dot{m}, \\ \sum_{\phi=1}^n \alpha_{\phi} &= 1,\end{aligned}$$

где $\dot{m}$ – поток массы (расход), кг/(м³·с).

Уравнение сохранения импульса (количества движения) вдоль декартовой оси i для смеси может быть получено как сумма уравнений для всех фаз [9, 10]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}(\rho_m u_{mi}) + \left[(\rho_m u_{mj}) \frac{\partial u_{mi}}{\partial x_j} - \sum_{\phi=1}^n (\alpha_{\phi} \rho_{\phi} u_{drj\phi}) \frac{\partial u_{dr i\phi}}{\partial x_j} \right] = \\ = -\frac{dp}{dx_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\mu_m \left(\frac{\partial u_{mj}}{\partial x_i} + \frac{\partial u_{mi}}{\partial x_j} - \frac{2}{3} \delta_{ij} \frac{\partial u_{mi}}{\partial x_i} \right) \right] + \rho_m g_i + S_{mi}, \\ u_{dr\phi i} = u_{\phi i} - u_{mi},\end{aligned}$$

где i, j – индексы продольного и поперечного направлений течения;

t – время, с;

x – координата, м;

δ_{ij} – метрический тензор в декартовых координатах;

g – ускорение силы тяжести, м/с²;

S_m – источник количества движения, Н/м³.

Для моделирования турбулентных пульсаций технологических потоков в аппаратном комплексе программного обеспечения применяется стандартная k - ε модель турбулентности Лаундера и Сполдинга [95]. При использовании k - ε модели система уравнений Навье-Стокса дополняется двумя уравнениями переноса удельной турбулентной кинетической энергии k , Дж/кг (м²/с²) и диссипации данной энергии ε , Дж/(кг·с) (м²/с³).

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}(\rho_m k) + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho_m k u_{mi}) &= \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\left(\mu_m + \frac{\mu_t}{\sigma_k} \right) \frac{\partial k}{\partial x_j} \right] + G_k + G_b - \rho_m \varepsilon, \\ \frac{\partial}{\partial t}(\rho_m \varepsilon) + \frac{\partial}{\partial x_i}(\rho_m \varepsilon u_{mi}) &= \\ &= \frac{\partial}{\partial x_j} \left[\left(\mu_m + \frac{\mu_t}{\sigma_\varepsilon} \right) \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_j} \right] + C_{1\varepsilon}(G_k + C_{3\varepsilon} G_b) - C_{2\varepsilon} \rho_m \frac{\varepsilon^2}{k}, \end{aligned}$$

где,

$$G_k = \mu_t S^2,$$

$$G_b = -\frac{1}{\rho_m} \left(\frac{\partial \rho_m}{\partial T} \right)_p g_i \frac{\mu_t}{Pr_t} \frac{\partial T}{\partial x_i},$$

$$S \equiv \sqrt{2S_{ij}S_{ij}},$$

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_{mj}}{\partial x_i} + \frac{\partial u_{mi}}{\partial x_j} \right),$$

$$\mu_t = \rho_m C_\mu \frac{k^2}{\varepsilon},$$

Значения модельных констант для расчетов при помощи программного обеспечения ANSYS Fluent принимаются по данным Маршалла и Баккер [86].

1.6. Современное состояние разработок в области создания биологически активных основ мягких и жидких лекарственных форм

Биофармацевтические аспекты мягких и жидких лекарственных форм

Мягкие и жидкие формы лекарств в основном состоят из основы и лекарственных препаратов, которые равномерно распределяются в основе. Они предназначены для нанесения на кожные и слизистые покровы, а также раны и некротические поражения. Эффективность терапевтического воздействия во многом зависит от того, насколько эффективно будет осуществлен транспорт лекарств через естественные мембраны организма человека (кожа, слизистые и т.д.).

Кожа является органом, отвечающим за защиту, секрецию, отделение пота, терморегуляцию и всасывание. Кроме того, вследствие наличия в коже различных рецепторов, кожа отвечает за ощущения. У взрослого человека кожный покров (по весу) составляет ~15%, при этом его общая площадь – $1,5 \div 2,0 \text{ м}^2$.

В коже человека присутствуют эпидермис, дерма и подкожная жировая клетчатка (см. рис. 1.5).

Эпидермис – полупроницаемая мембрана, в которой отсутствуют кровеносные сосуды. В нем находится ~5 слоев клеток, которые постоянно обновляются.

Внешний слой эпидермиса называется роговым. На 95% его составляют кератинизированные клетки. Фолликулы волос, потовые и сальные железы проходят через роговой слой. Он выполняет защитные функции, поскольку кератинизированные клетки по физиологии пассивны и являются барьером от микроорганизмов.

Дерма – часть кожи, состоящая из волокон с эластичными свойствами. Она пронизана сосудами, а также нервными окончаниями. Потоки сальных и потовых желез открываются в дерму. Через нее всасываются жирорастворимые вещества, однако, некоторые из них могут оказывать и

токсическое действие, например, хлороформ, резорцин, салициловая и борная кислоты.

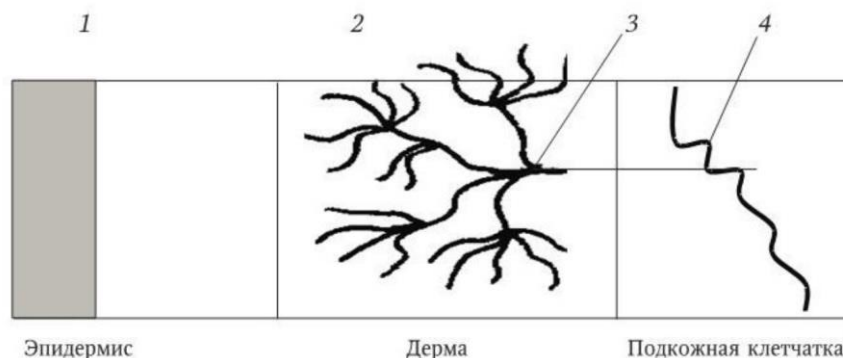


Рисунок 1.5 – Схема строения кожи человека
1 – роговой слой; 2 – капиллярный слой; 3 – сеть капилляров; 4 – кровеносный сосуд.

Соединительная ткань (пучки), в которую включен жир, составляет подкожную клетчатку.

Эпидермис, луковицы волос, а также железы (сальные и потовые) отвечают за поглощение лекарственных и биологически активных веществ (рис. 1.6). Оно зависит от состояния кожи (общее либо присутствие воспалительных процессов, заболеваний), а также от уровня pH (увеличивается с уменьшением кислотности кожи).

Всасывание можно усилить путем втирания мази, содержащей лекарственные препараты. То есть необходимо, чтобы основа мази могла легко высвобождать препарат с высокой скоростью.

Всасывание состоит из растворения лекарства в мазевой основе с дальнейшим переходом его на границу нанесения слоя мази к коже. Далее происходит само проникновение лекарства в слои кожи [98].

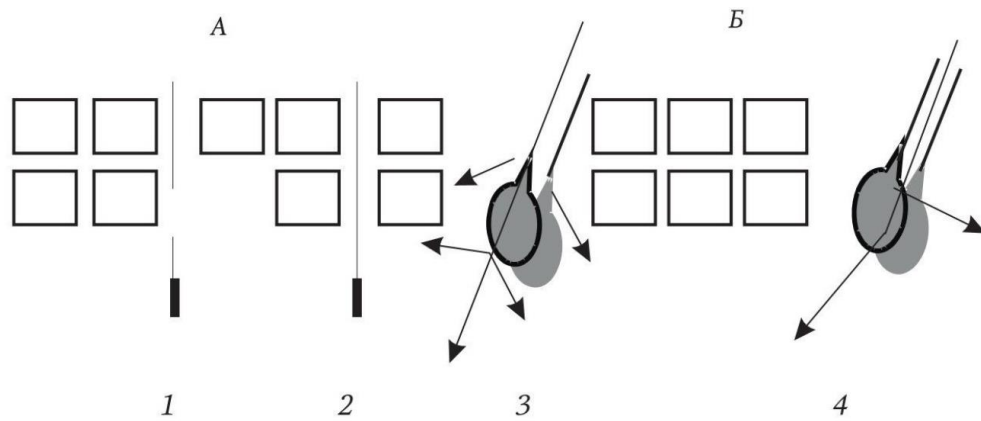


Рисунок 1.6 – Пути проникновения лекарственных веществ через кожу

А – трансдермальный: 1 – межклеточный; 2 – трансцеллюлярный; Б – через поры: 3 – трансгладулярный (через протоки сальных и потовых желез и стенки фолликул); 4 – трансфолликулярный

Классификация основ мягких и жидких лекарственных форм

Мазевые основы классифицируются по физическим, химическим свойствам, составу, а также источникам их получения.

В классификации по химическому составу выделяют углеводороды с высокой молекулярной массой, производные из них амины, высокомолекулярные эфиры жирных кислот и моноатомных спиртов, а также глицерина, биополимеры и др.

Наиболее распространенной и признанной является классификация мазевых основ по взаимодействию с водой: гидрофильные, гидрофобные и дифильные.

В группу гидрофильных входят гели белков, углеводов, таких как крахмал, целлюлоза и др., а также неорганических веществ (ПЭО, ПВП, полиакриламид), неорганических веществ (бентонитовая глина). Все мазевые основы данной группы способны ко взаимодействию с водой (набухание, смешение, смачивание).

Гидрофобные основы проявляют сродство к жирам и подобным веществам, то есть являются липофильными. Они могут смешиваться с жирами, либо растворяться в них. Однако, в этой группе имеются исклю-

чения (касторовое масло, которое не смешивание с углеводородами). Основы этой группы не проявляют взаимодействия с H_2O , при этом возможно поглощение небольших ее количеств основами.

Дифильные (липофильно-гидрофильные) основы. В эту группу входят эмульсии гидрофильных и гидрофобных веществ (вазелин/вода и др.) с эмульгаторами, такими как твин-80, соли жирных кислот и др.

Преимуществами классификации по взаимодействию с водой служат легкость выбора основы в зависимости от типа лекарства, а также способа его введения в организм, возможность определять скорость его проникновения [99, 100].

Глицеролаты кремния возможно отнести к липофильно-гидрофильным основам вследствие их химического строения.

Усиление чрескожного переноса при использовании химических переносчиков

Химические вещества-активаторы используются с целью улучшить транспорт ЛВ через кожу. В данном случае возможно изменить молекулу лекарства, либо ввести активаторы переноса (одно- или многоатомные спирты, монотерпены, ДМСО, фосфолипиды, эфиры жирных кислот либо собственно кислоты, азот-содержащие производные – амиды, амины, углеводороды и ПАВ, а также натуральные масла. Одним из наиболее известным химическим веществом, ускоряющим перенос, является вода.

Кроме того, известно использование для этих целей натуральных экстрактов (алоэ, коры дуба и др.). Однако клиническое подтверждение отсутствует. Еще один недостаток – возможность развития аллергии при использовании экстрактов.

Механизм действия активаторов является сложным. Активаторы усиливают проницаемость кожи, оказывая воздействие на строение кожи (липиды, роговой слой, корнеоциты). Существует два известных механизма действия переносчиков на липиды: нарушение их структуры в роговом слое

(псевдооживление), или образование путей проникновения лекарств за счет брешей в липидном слое.

В таблице 1.1 представлены некоторые примеры активаторов, а также механизма переноса.

Таблица 1.1 – Химические активаторы и известный механизм переноса

Активаторы переноса лекарственных веществ	Механизм действия активаторов переноса
Многоатомные спирты (дипропиленгликоль, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль)	Усиление растворимости лекарственных веществ
Оливковое масло Сквален Ланолин Цетиловый эфир Олеиновый эфир Изопропил миристат	Усиление диффузионной способности лекарственных веществ
Мочевина Аллантоин	Воздействие на способность кератина удерживать влагу
Диметилсульфоксид Метилотисульфоксид Додецилпирролидон Изосорбитол Диметилформамид	Воздействие на проницаемость кератина для проникновения лекарственных веществ
Аминокислоты	Усиление проницаемости лекарственных веществ
Бензилникотинат	Открытие волосяных фолликулов

Кроме того, возможно использовать несколько активаторов, при этом различный механизм их действия приводит к увеличению количества перенесенного лекарства.

Большое значение, помимо химической природы вещества, имеет форма, в которой используются соединения, усиливающие чрескожный транспорт ЛВ: в виде раствора или коллоидного раствора (суспензии, геля, эмульсии). В подавляющем количестве случаев, активность усилителей переноса находится в прямой зависимости от их концентрации [100].

1.7. Кремнийсодержащий глицерогидрогель «Силативит»

Ранее в Институте органического синтеза УрО РАН был разработан кремнийсодержащий глицерогидрогель «Силативит», обладающий противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной (трансмукозальной) активностью [1]. Кремнийсодержащий глицерогидрогель «Силативит» формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ перспективен для применения самостоятельно в стоматологии, а также в мягкой лекарственной форме в качестве основы.

К преимуществам препарата «Силативит» относят следующие факторы:

- простота метода получения, основанного на использовании дешевого отечественного сырья, его экономическая эффективность и соответствие принципам «зеленой химии» (не используются токсичные реагенты и не производится токсичных отходов);
- отсутствие токсичности и кумулятивного эффекта, отсутствие местных и системных аллергических реакций;
- наличие в составе эссенциального микроэлемента кремний, стимулирующего репаративные процессы в тканях;
- благоприятное влияние на процессы эпителизации;
- наличие транскутанной и трансмукозальной активности;
- стойкость к микробной контаминации;
- совместимость с антимикробными и другими действующими веществами.

На текущий момент первая стадия клинических исследований препарата «Силативит» пройдена. Как монопрепарат «Силативит» имеет назначение для местного лечения разных воспалительных заболеваний в стоматологии, например как сиалоаденит, хронический генерализованный гингивит, хронический пародонтит легкой степени тяжести, травматические

поражения слизистой оболочки полости рта, красный плоский лишай, хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

В работах [121, 122] раскрыты вопросы исследования структуры, кинетики гелеобразования, состава кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит». Было показано, что кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит» представляет собой полимерный гель, получаемый путем золь-гель процесса. Гель «Силативит» на основе тетраглицеролата кремния образуется при этом во всем диапазоне pH, в то время как гели из глицеролатов титана были в основном коллоидными и образовывались только при значениях pH ниже 1,5.

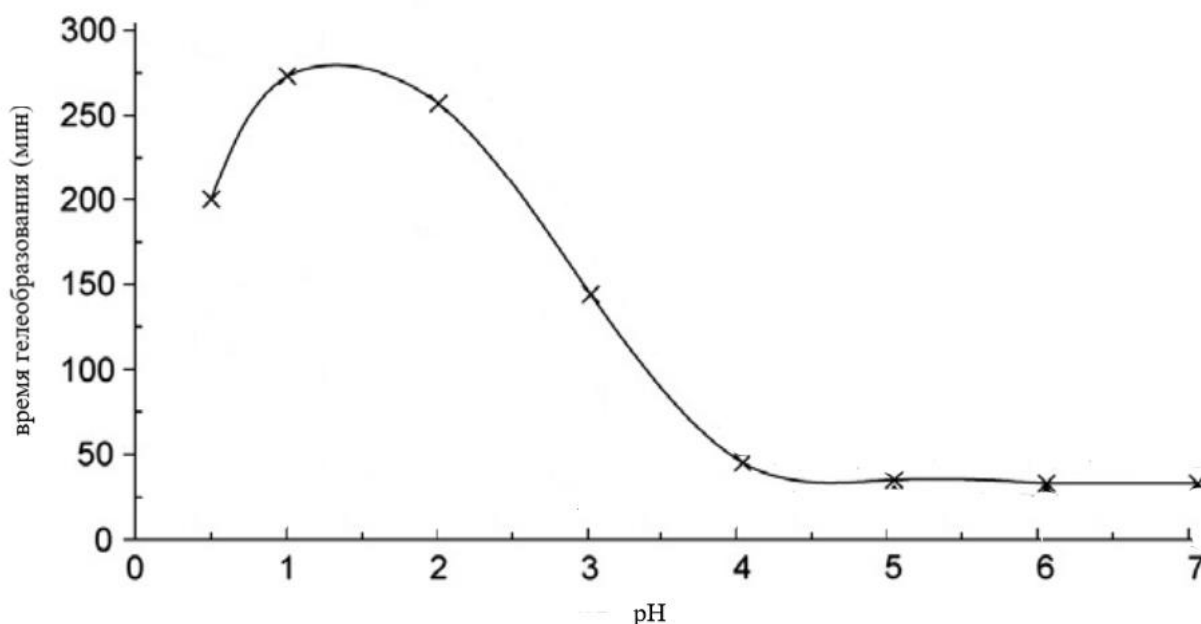


Рисунок 1.7 — Зависимость времени гелеобразования кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» от pH исходного водного раствора.

Глицеролаты кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ представляют собой бесцветную прозрачную вязкую жидкость с динамической вязкостью 18,3 Па·с. Образующийся по золь-гель процессу из этого прещественника кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит» представляет собой полимерную однофазную систему, образованную полимерной сеткой, однородно распределённой в среде вода-глицерин. При диспергировании

гель «Силативит» состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ легко переходит в мазеподобное состояние, легко наносится на кожу и слизистые оболочки.

На рис. 1.8 представлена зависимость электрокинетического потенциала глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ от pH.

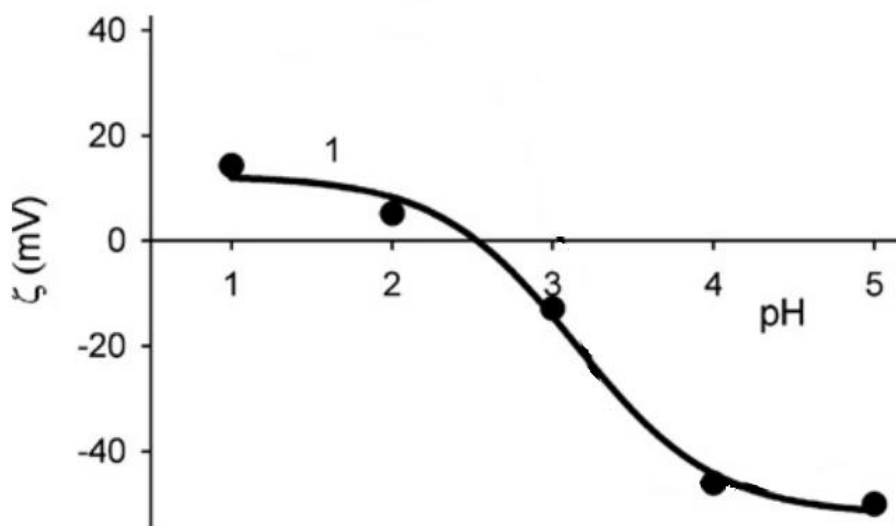


Рисунок 1.8 – Зависимость электрокинетического потенциала глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ в 0,1% водном растворе от pH

Полученные результаты показали, что процесс получения кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» при любом значении pH не является коллоидным переходом, т.е. глицеролаты кремния подвергаются гомогенной трёхмерной поликонденсации в широком диапазоне pH.

Когда исходный тетраглицеролат кремния в избытке глицерина состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ смешивают с водой образуется гомогенный раствор мономерного тетраглицеролата кремния. Далее начинается обратимый гидролиз тетраглицеролата кремния в реакции поликонденсации. Глицерин действует как комплексообразователь, который предотвращает полный гидролиз и последующую конденсацию.

Заряженные Si-O- группы взаимодействуют с атомами Si, несущими частичный положительный заряд, а также с атомами углерода остатков глицерина, что приводит к сшиванию и гелеобразованию системы. Многофункциональность глицерина обеспечивает возможность включения

остатков глицерина в полимерную сеть геля за счет Si-ORO-Si глицериновых «мостиков».

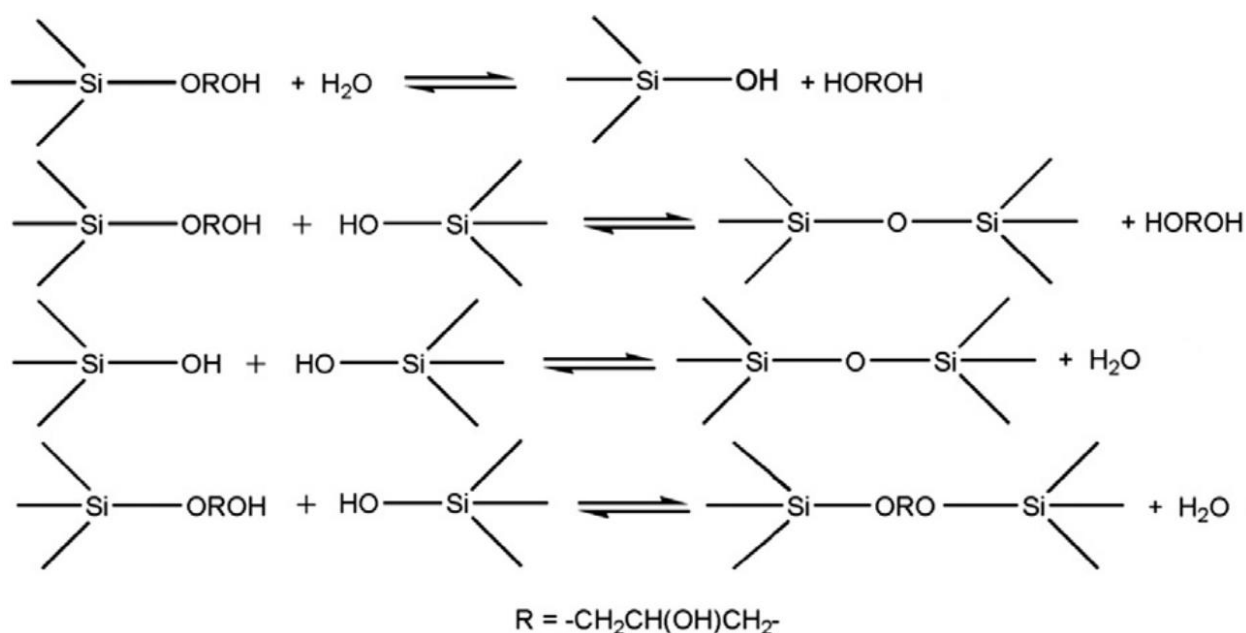


Рисунок 1.9 – Схематическое изображение гелеобразования глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

Включение остатков глицерина в гелевую сеть глицерогидрогеля «Силативит» было подтверждено методом ИК-спектроскопии. Схема ниже включает в себя все основные структурные элементы полимерной цепи: дисилоксановые группы Si–O–Si, Si–OH силанированные группы, Si–ORO–Si глицериновые структуры между атомами кремния и оставшейся глицерокси-группой Si-OROH, отнесенные к кремнию.

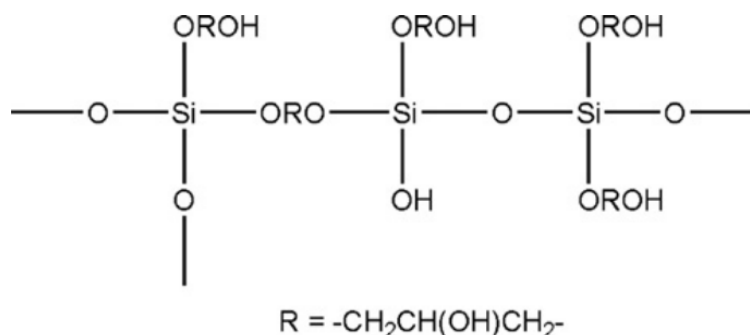


Рисунок 1.10 – Структурный фрагмент полимерной фазы кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$

РФА анализ показал, что твердая фаза геля является рентгеноамфорной; по данным СЭМ, размер присоединенных частиц составляет 50-100 мкм. Элементный анализ и инфракрасная спектроскопия показали, что жидкая среда геля «Силативит» представляет собой водно-глицериновый раствор, содержащий частично гидролизованные низкомолекулярные глицеролаты кремния (25% от общего содержания Si в геле), что, вероятно, обеспечивает основную фармакологическую активность глицерогидрогеля «Силативит».

Выводы по главе 1

1. Синтез глицеролатов кремния состава $R_n-Si(O_3C_3H_7)_{4-n}$ целесообразно проводить по реакции перетэтерификации исходного алкоксисилана тетраэтоксисилана многоатомным спиртом глицерином. В этом случае удастся избежать переработки хлорсодержащих отходов, снизить агрессивность реакционной среды.

2. Ввиду гетерофазного характера реакционной массы тетраэтоксисилан-глицерин, которые являются несмешивающимися между собой жидкостями, а также учитывая обратимый характер процесса переэтерификации, необходимо провести моделирование процесса. Лимитирующим фактором для моделирования следует выбрать смешение реакционной массы (достижение максимальной поверхности контакта фаз)

3. Моделирование процесса смешения исходных компонентов в синтезе глицеролатов кремния следует провести с применением методов и средств вычислительной гидродинамики.

4. Стандартизацию глицеролатов кремния следует проводить с использованием современных инструментальных физико-химических методов анализа в соответствии с требованиями предъявляемыми к стандартизации активных фармацевтических субстанций

5. При создании мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния необходимо подбирать вводимые лекарственные вещества с учетом химической совместимости с основой и максимально ис-

пользовать эффект основы как транскутанного проводника и самостоятельного регенерирующего ткани агента.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве модельного объекта из ряда глицеролатов кремния состава $R_n\text{--Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_{4-n}$ были выбраны глицеролаты кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

Опытно-промышленный синтез глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ осуществляли на производственном участке технологической лаборатории Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

В основе синтеза глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ лежит обратимая реакция переэтерификации двух несмешивающихся между собой жидкостей – исходного тетраэтоксисилана многоатомным спиртом глицерином [101]. Данная реакция протекает в избытке глицерина по следующему уравнению (схема 2.1):

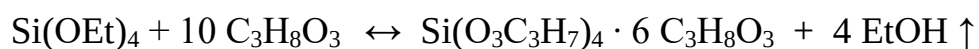


Схема 2.1 – Взаимодействие тетраэтоксисилана с избытком глицерина

Указанный процесс на этапе лабораторного синтеза был оптимизирован по таким параметрам как выбор оптимального температурного режима проведения реакции (110 °С); определение оптимального избытка глицерина для проведения переэтерификации (4 мольный избыток глицерина в процессе переэтерификации, с последующим добавлением 2 молей глицерина к продукту); выбор оптимального катализатора ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$). [102]

На этапе масштабирования процесса в условиях опытно-промышленного производства, ввиду изменения геометрии и объёма используемого оборудования, появилась необходимость в решении следующих задач:

- выбор типа перемешивающего устройства;

- выбор режима (скорости) смешения реакционной массы;
- определение режима удаления образующегося этилового спирта.

2.1. Оборудование

Синтез проводили на универсальном синтетическом комплексе «Minipilot 10» (BuchiGlassUster, Швейцария), имеющем следующие характеристики:

- материал в контакте со средой: боросиликатное стекло 3.3., PFA, PTFE, PEEK;
- рабочий объём реактора: 10 литров. Реактор оборудован рубашкой, термопарой Pt100, донным сливом, верхнеприводным перемешивающим устройством с возможностью регулирования скорости вращения вала перемешивающего устройства, сменным комплектом перемешивающих элементов;
- обвязка реактора: мерная градуированная ёмкость объёмом 1 л., загрузочные люки и штуцеры на крышке реактора, система охлаждения паров легколетучих веществ и сбора конденсата.

Удаление остаточного количества этилового спирта из реакционной массы проводили на тонкоплёночном испарителе TFE50-04J (Asahi, Япония). Для обогрева и охлаждения реактора и тонкоплёночного испарителя использовались циркуляционные термостаты FPW55-SL-150C (Julabo, Германия).

Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе PE 2400 серия II CHNS-O EA 1108 «Perkin–Elmer». ИК спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре «Nicolet 6700 Thermo Scientific» методом НПВО в области 400–4000 см⁻¹. Содержание кремния определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на оптическом эмиссионном спектрометре «iCAP 6300 Duo Thermo Scientific» с индуктивно связанной плазмой. Рентгено-фазовый анализ (РФА) выполнен на дифрактометре Shimadzu XRD 700 (Cu_{Kα}-излучение). ЯМР ¹H спектры зарегистрированы на спектрометре

AVANCE DRX-400 фирмы «Bruker» с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО- d_6 . УФ спектры регистрировали на спектрофотометре UV-2401 фирмы Shimadzu.

Эксперименты на лабораторных животных выполнены с соблюдением этических принципов и в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях. Все биохимические исследования крови животных проводили с использованием прибора DU 800 Beckman Coulter. Статистическая обработка данных проведена в пакете программ STATISTICA 6.0.

2.2. Материалы и методы исследования

Исходные вещества

- тетраэтоксисилан ч.д.а. (ТУ 6-09-11-2153-94);
- глицерин осч (ГОСТ 6259-75);
- предварительно очищенный перегонкой в вакууме тетрабутоксититан тех. (ТУ 6-09-2738-89).

Опытно-промышленный синтез глицеролатов кремния состава $Si(O_3C_3H_7)_4 \cdot 6 C_3H_8O_3$

Проводили шесть различных опытно-промышленных синтезов в трёх повторениях каждый. Общим для всех синтезов являлось одинаковое мольное (1 моль $Si(OEt)_4$ / 8 моль $C_3H_8O_3$) и массовое (1,96 кг $Si(OEt)_4$ / 6,73 кг $C_3H_8O_3$) соотношение исходных компонентов, температура реакционной массы 110 ± 2 °С и использование катализатора реакции переэтерификации тетрабутоксититана $Ti(OBu)_4$ в мольном соотношении 0,06 моль $Ti(OBu)_4$ / 1 моль исходного алкоксисилана. Различия касались типа перемешивающего устройства (пропеллер или якорь) и скорости вращения вала перемешивающего устройства (240, 300, 400 об/мин).

Нижняя выбранная граница скорости вращения вала в 240 об/мин обусловлена тем, что при этой скорости применительно к использованному

оборудованию достигалось полное и равномерное диспергирование исходных реагентов, тетраэтоксисилана и глицерина, которые являются жидкостями. Верхняя выбранная граница скорости вращения вала в 400 об/мин была определена экспериментально и обусловлена тем, что при большей скорости вращения вала происходило чрезмерное разбрызгивание реакционной массы и создавалась дополнительная нагрузка на вал перемешивающего устройства.

Синтез глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ проводили по следующей схеме:

- внесение в реактор глицерина, установление скорости вращения вала перемешивающего устройства в 50 ± 5 об/мин;
- внесение в реактор смеси тетраэтоксисилана с катализатором со скоростью 20-25 мл/мин (общее время внесения смеси 1,5-2,0 часа);
- постепенный нагрев реакционной массы до температуры 110 ± 2 °С и увеличение скорости вала перемешивающего устройства до заданных параметров;
- выдержка реакционной массы при температуре 110 ± 2 °С и активном перемешивании, удаление образующегося этилового спирта путем отгонки при атмосферном давлении;
- после удаления большей части теоретического объема этилового спирта при атмосферном давлении, реакционную массу охлаждали до 60 °С и остаток этилового спирта удаляли на тонкоплёночном испарителе.

Учёт отогнанного этилового спирта вели количественно. Общее время проведения процесса определяли по времени завершения удаления этилового спирта.

Контроль качества глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ проводили по таким показателям качества как элементный состав, совпадение полос поглощения ИК-спектра образца с полосами поглощения на ИК-спектре стандартного образца, показателю преломления.

Фармацевтические композиции получали в виде мягких лекарственных форм (мазей) путем смешения субстанции глицеролатов кремния с лекарственными веществами.

Моделирование процесса смешения реакционной массы

Выбор наиболее эффективного типа перемешивающего устройства и режима смешения реакционной массы проводили с применением методов и средств вычислительной гидродинамики, основным приложением которых является описание механики сплошных сред.

Для моделирования процесса перемешивания реакционной массы использовали программное обеспечение ANSYS Fluent (ver. 14.5), ANSYS Inc. США.

Значения модельных констант для расчетов при помощи программного обеспечения ANSYS Fluent принимались по данным Маршалла и Баккер [103]: $C_{1\varepsilon} = 1,44$, $C_{2\varepsilon} = 1,92$, $C_{3\varepsilon} = 0,09$, $\sigma_k = 1,0$, $\sigma_\varepsilon = 1,3$, $Pr_t = 0,85$.

Также проводили модельный расчет полезной мощности перемешивания, классическое инженерное решение которого связано с использованием чисто эмпирических данных. Для снижения зависимости от эмпирических данных и расчета мощности перемешивания на основе результатов численного моделирования использовали методику [104]. В соответствии с методикой [104] расчет полезной мощности перемешивания N проводился путем интегрирования полученных в результате численного моделирования значений удельного крутящего момента по рабочей поверхности перемешивающего устройства:

$$N = \frac{2\pi n}{60} \int_0^S \frac{\rho m_i u_{mi}^2}{2} \sqrt{x_i^2 + y_i^2} dS,$$

где x , y – координаты поверхности мешалки относительно оси вращения вала, м;

n – частота вращения вала мешалки, об/мин.

Для оценки эффективности перемешивания использовали значение абсолютной неусредненности плотности реакционной массы $\Delta\rho$, кг/м³:

$$\Delta\rho = \rho_{max} - \rho_{min},$$

где ρ_{max} , ρ_{min} – соответственно максимальная и минимальная плотности реакционной смеси во всем расчетном объеме реактора, кг/м³.

Использование в качестве критерия оценки абсолютной неусредненности плотности реакционной массы в данном случае было оправдано, так как плотности исходных реагентов, глицерина и тетраэтоксисилана, отличались в 1,35 раз (330 кг/м³ в абсолютном выражении при плотности глицерина 1260 кг/м³ и плотности тетраэтоксисилана 930 кг/м³).

Энергетическая эффективность процесса оценивалась по совокупности времени усреднения плотности реакционной смеси и значению крутящего момента на валу мешалки. Расчет для всех рассмотренных вариантов проводился до получения установившейся картины распределения фаз в объеме перемешивания.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ

3.1. Оптимизация технологии на этапе лабораторного синтеза

В основе синтеза субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ лежит обратимая реакция переэтерификации двух несмешивающихся между собой жидкостей – исходного тетраэтоксисилана многоатомным спиртом глицерином (см. схему 2.1).

Оптимизацию технологического процесса проводили в два этапа – на этапе лабораторного синтеза и при создании опытно-промышленной технологии.

На этапе лабораторного синтеза технологический процесс был оптимизирован по таким параметрам как: выбор подходящего температурного режима проведения реакции (110°C); определение оптимального избытка глицерина для проведения переэтерификации (4 мольный избыток глицерина в процессе переэтерификации, с последующим добавлением 2 молей глицерина к продукту); выбор оптимального катализатора ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$).

Критерием оптимизации было выбрано сокращение времени проведения синтеза, напрямую влияющее на себестоимость конечной продукции за счёт снижения расходных норм на энергоресурсы и трудовые затраты [105].

Температура реакционной массы в 110°C позволяет эффективно удалять из зоны реакции образующийся этиловый спирт, не испаряя при этом легколетучий компонент реакционной массы тетраэтоксисилан.

Для определения оптимального избытка глицерина была проведена серия синтезов в различном избытке глицерина. [106]

С использованием метода масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией проводилась оценка состава полученных глицеролатов кремния. Полученные результаты позволили сделать вывод о целесообразности использования в синтезе 4-мольного избытка глицерина. Меньшее количество глицерина приводит к образованию высокомолекулярных продуктов поликонденсации и получению более вязкой массы продукта, что усложняет в дальнейшем процесс удаления этилового спирта и является нетехнологичным с позиций перехода к опытно-промышленному оборудованию. Масс-спектры глицеролатов кремния синтезированных в различном избытке глицерина представлены на рис. 3.1.

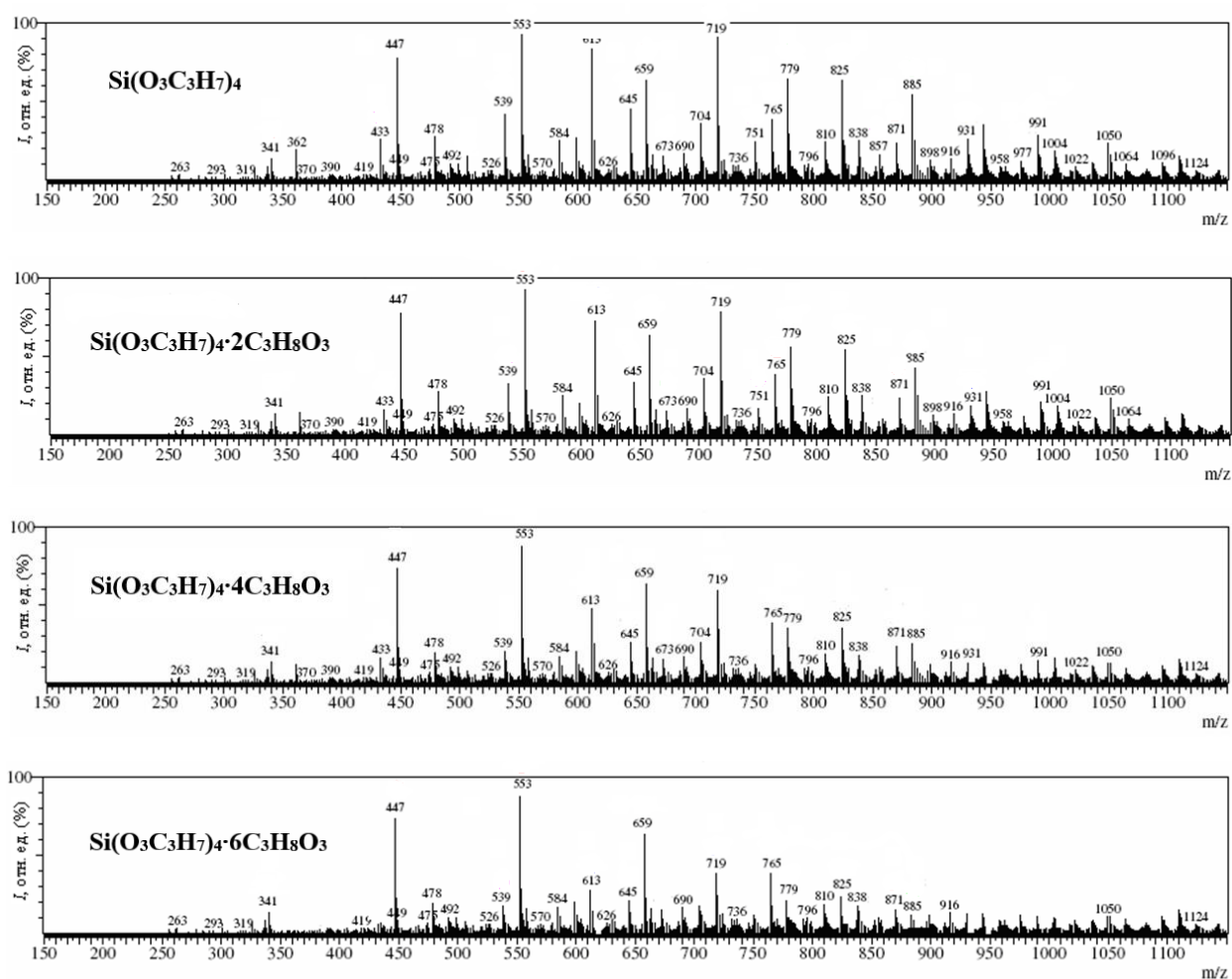


Рисунок 3.1 – Масс-спектры глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, синтезированных в различном избытке глицерина

Для выбора катализатора была также проведена серия модельных опытов с использованием различных катализаторов. (гидроксид натрия

NaOH, этилат натрия EtONa, глицеролаты титана $Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3$, тетрабутоксититан $Ti(OBu)_4$, соляная кислота HCl). Эффективность применения катализатора оценивали по сокращению времени проведения синтеза, выраженной в увеличении скорости образования этилового спирта. Также оценивали влияние катализатора на чистоту побочного продукта реакции – этилового спирта.

По результатам проведенных опытов было установлено, что оптимальным катализатором для проведения реакции переэтерификации исходного силана полиолом является тетрабутоксистан $Ti(OBu)_4$.

Таблица 3.1 – Влияние катализатора на относительную скорость образования этилового спирта при синтезе глицеролатов кремния $Si(O_3C_3H_7)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$

Катализатор	Относительная скорость образования этилового спирта
без катализатора	1,0
NaOH	2,3
EtONa	2,8
$Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3$	4,3
$Ti(OBu)_4$	5,0
HCl	5,5

Таблица 3.2 – Состав отгона при синтезе глицеролатов кремния $Si(O_3C_3H_7)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ при использовании различных катализаторов

Катализатор	Состав отгона, %					
	EtOH	BuOH	$Si(OEt)_4$	Примесь №1	Примесь №2	Иные примеси
без катализатора	97,476	-	2,400	0,024	0,034	0,066
$Ti(OBu)_4$	91,223	8,507	0,029	0,075	0,002	0,164
$Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3$	99,755	-	0,107	0,027	-	0,111
HCl	98,488	-	-	-	0,150	1,362
EtONa	73,158	-	20,319	0,028	5,455	1,040

Примесь №1 – $H_3C-CH(OH)-CH_2-CH_3$ (база данных NIST 05, WILY 07)

Примесь №2 – $HO-Si(OEt)_3$

Иные примеси – $CH_3COOC_2H_5$ (этилацетат), $CH_3CH(OC_2H_5)_2$ (диэтилацеталь уксусного альдегида), $CH_2CHCH(OC_2H_5)_2$ (диэтилацеталь пропеналя), силоксановые соединения.

Таблица 3.3 – Трудозатраты при получении на 1 кг глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (лабораторный синтез)

	Без катализатора	С катализатором
Трудозатраты	47 ч-час	14 ч-час

3.2. Оптимизация технологии на этапе опытно-промышленного производства

На этапе масштабирования процесса в условиях опытно-промышленного производства, ввиду изменения геометрии и объёма используемого оборудования, появилась необходимость в решении следующих задач:

- выбор типа перемешивающего устройства;
- выбор режима (скорости) смешения реакционной массы;
- определение режима удаления образующегося этилового спирта.

Опытно-промышленный синтез проводили на универсальном синтетическом комплексе “Minipilot 10” (BuchiGlassUster, Швейцария). Удаление остаточного количества этилового спирта из реакционной массы осуществляли на тонкоплёночном испарителе TFE50-04J (Asahi, Япония).

По результатам проведения экспериментальных опытно-промышленных синтезов глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ установлено, что применительно к рассматриваемому синтезу, использование якорного типа перемешивающего устройства взамен пропеллера позволяет сократить общее время проведения процесса с 42 до 8 часов в пересчете на получение 1 кг глицеролатов кремния – с 12 до 2 часов.

Таблица 3.4 – Время проведения синтеза глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, час

Тип перемешивающего устройства	Скорость вращения вала перемешивающего устройства		
	240 об/мин	300 об/мин	400 об/мин
Пропеллер	42	42	42
Якорь	8	8	8

Таблица 3.5 – Трудозатраты при получении на 1 кг глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (опытно-промышленное производство)

	С перемешивающим элементом типа «пропеллер»	С перемешивающим элементом типа «якорь»
Трудозатраты	12 ч-час	2 ч-час

При этом достаточной скоростью перемешивания реакционной массы является значение в 240 об/мин. Увеличение скорости перемешивания до 400 об/мин не оказало никакого влияния на скорость проведения синтеза.

Экспериментальным путем также удалось установить, что, применительно к используемой системе оборудования, целесообразно удаление 70% образующегося этилового спирта проводить при атмосферном давлении. Оставшиеся 30% образующегося этилового спирта целесообразно удалять на тонкоплёночном испарителе [107].

3.3. Оптимизация синтеза глицеролатов кремния путём моделирования процесса смешения реакционной массы

Поскольку исходные компоненты в синтезе глицеролатов кремния являются несмешивающимися в нормальных условиях между собой жидкостями, ключевым фактором, обеспечивающим протекание реакции, является обеспечение полного и равномерного диспергирования компонентов реакционной массы. Поиск же подходящих режимов проведения процесса при реальной отработке синтеза в опытно-промышленных условиях влечёт за собой значительные финансовые и временные затраты.

С применением программного обеспечения ANSYS Fluent было проведено моделирование процесса смешения компонентов реакционной смеси. В модели была рассмотрена задача смешения исходных реагентов тетраэтоксисилана (плотностью 930 кг/м^3 , вязкостью $7 \cdot 10^{-4} \text{ Па}\cdot\text{с}$) и глицерина (плотностью 1260 кг/м^3 , вязкостью $0,945 \text{ Па}\cdot\text{с}$) в мольном соотношении 1 к 8.

Изменения характеристик компонентов реакционной массы с учетом их нагрева и изменением количественного соотношения в ходе протекания реакции не учитывались. При этом, в модели процесса в начальный момент времени компонент с большей плотностью (глицерин) находился в нижней части реактора.

Геометрические размеры реактора, его внутренних элементов, перемешивающих устройств измерялись фактически по реальным габаритам и далее учитывались в программном обеспечении при обработке данных. Эффекты деформации поверхности реакционной массы, связанные с образованием центральной воронки при перемешивании, не учитывались. Геометрическая модель для обоих рассмотренных вариантов конструкции перемешивающего устройства представлена на рис. 3.2.

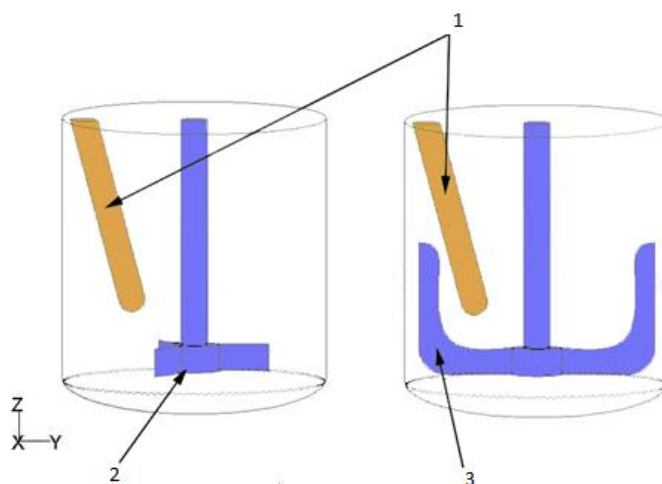


Рисунок 3.2 – Геометрическая модель реактора “Minipilot 10”

1 – гильза термодпары; 2 – пропеллерная мешалка; 3 – якорная мешалка

Для обоих вариантов конструкции перемешивающего устройства были рассмотрены скоростные режимы работы 240, 300, 400 об/мин.

При выборе конструкции и режима работы перемешивающего устройства необходимо было достичь выполнения следующих условий:

1. максимально полно увеличить ту долю объема реактора, в которой смешение компонентов протекает наиболее интенсивно;
2. интенсифицировать циркуляцию исходных реагентов, т.е. обеспечить их равномерное распределение по реакционной зоне;

3. обеспечить эффективное смещение химического равновесия реакции в сторону целевого продукта за счет усиления осевой циркуляции компонентов реакционной среды в реакторе, в итоге приводящей к ускорению отвода легколетучих продуктов реакции (паров этилового спирта) из реакционной зоны.

4. снизить удельное энергопотребление как за счет снижения затрат мощности на перемешивание, так и за счет снижения продолжительности синтеза. При достижении данного условия также снижаются и расходы на поддержание температуры теплоносителя, подаваемого в рубашку реактора.

Таким образом, выбор конструкции и режима работы перемешивающего устройства должен был обеспечить максимальную полноту протекания реакции при минимальном времени синтеза и минимальных энергетических затратах.

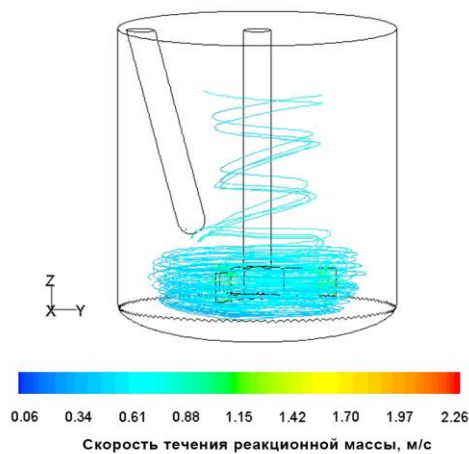
Корректный выбор режима работы перемешивающего устройства для опытно-промышленного реактора осложнялся его относительно небольшими габаритами. Аналитическое масштабирование процессов перемешивания в таких случаях крайне затруднительно, так как процессы перемешивания не поддаются корректному описанию методами теории подобия.

Использование методов и средств вычислительной гидродинамики позволило решить задачу с максимальным приближением к реальной геометрии оборудования, т.е. в данном случае удалось уйти от необходимости использования экспериментальных масштабных факторов и коэффициентов.

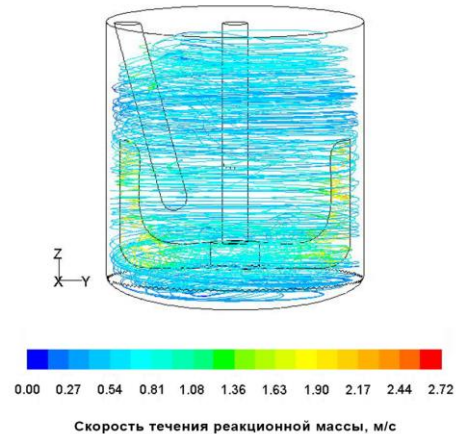
Путем обработки исходных данных о компонентах реакционной смеси и моделирования процесса смешения были получены расчетные значения коррелирующие с результатами практических экспериментов

На рис. 3.3, полученном в результате обработки данных с использованием программного обеспечения ANSYS FLUENT, показаны линии течения реакционной массы для скорости вращения вала перемешивающего

устройства в 240 об/мин. На модельных рисунках отчётливо видна та область реактора, где смешение компонентов осуществляется наиболее интенсивно.



перемешивающий элемент - пропеллер



перемешивающий элемент - якорь

Рисунок 3.3 – Линии течения реакционной массы в реакторе при скорости 240 об/мин

Для пропеллерной мешалки область интенсивного перемешивания занимает лишь малую часть объема реактора, при этом осевое перемешивание крайне слабое. Фактически, можно говорить о том, что при использовании пропеллерной мешалки реакция протекает только в 1/8-1/10 объема реактора. Остальной объем представляет собой застойную зону.

Для якорной мешалки наблюдается качественно иная картина движения компонентов реакционной смеси. В этом случае интенсивное перемешивание происходит практически во всем объеме реактора, как в радиальном, так и в осевом направлении.

Также стоит отметить тот факт, что при моделировании в реакторе с якорной мешалкой практически полное усреднение плотности реакционной массы ($\Delta\rho = 6 \text{ кг/м}^3$) наступало за 15-20 минут перемешивания. Через час перемешивания в аппарате с якорной мешалкой неусредненность плотности реакционной массы практически достигла нуля. В то же время, в реакторе с пропеллерной мешалкой усреднения плотности реакционной массы за весь рассмотренный в модели временной интервал так и не наступило. Через 60 минут перемешивания максимальная неусредненность плотности составила около 180 кг/м^3 .

На рис. 3.4 и 3.5 представлена динамика снижения неусредненности плотности реакционной массы в аппаратах с пропеллерной и якорной мешалками при скорости вращения 240 об/мин.

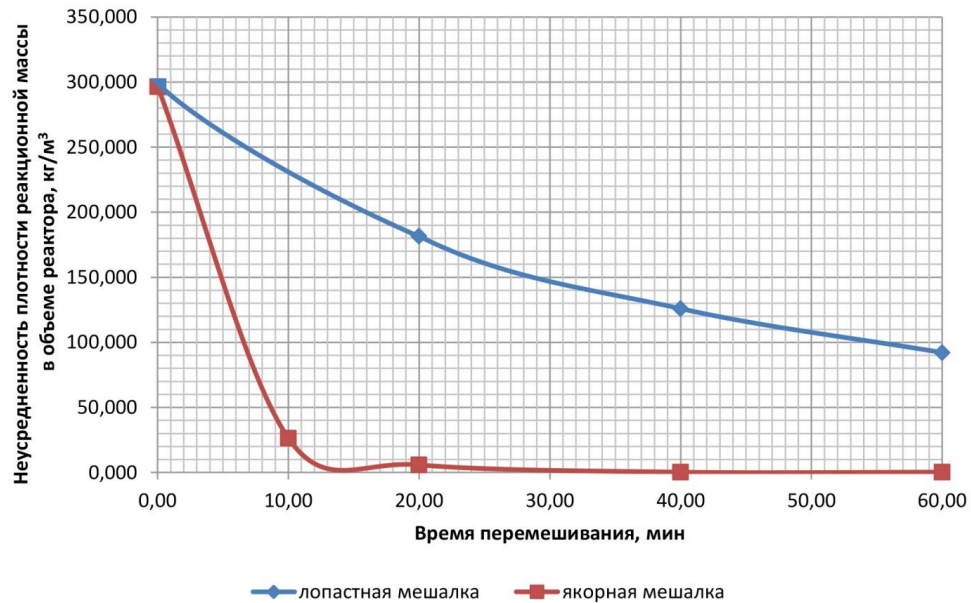


Рисунок 3.4 – Динамика снижения расчетной неусредненности плотности реакционной массы при скорости 240 об/мин

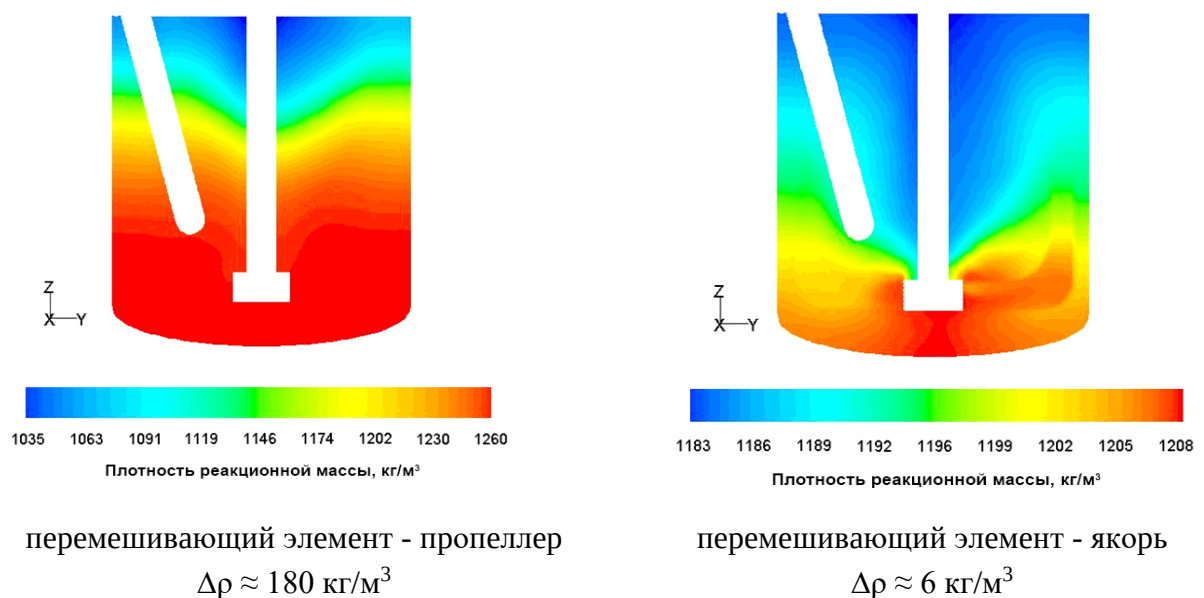


Рисунок 3.5 – Изменение максимального различия плотностей в объеме перемешивания при скорости 240 об/мин

Расчетная мощность, потребляемая на перемешивание якорной мешалкой, на рассмотренном временном интервале, выше потребляемой

мощности для пропеллерной мешалки в среднем в 4,9 раз. Однако, с учетом продолжительности смешения, полные затраты электроэнергии на смешение 1 кг реакционной смеси в случае применения якорной мешалки будут ниже, чем при применении пропеллерной мешалки примерно в 1,2 раза.

Увеличение при моделировании скорости вращения вала перемешивающего устройства не показало существенного ускорения снижения неусредненности реакционной смеси, при этом, существенно возрастают энергетические затраты на перемешивание. Кроме того, дальнейшее повышение скорости связано с риском развития центральной воронки до состояния, которое может негативно сказаться на устойчивости вала мешалки. В связи с этим, для дальнейших экспериментальных синтезов подобных смесей может быть рекомендован скоростной режим работы перемешивающего устройства 240 об/мин.

Полученные результаты коррелируют с экспериментальными данными и подтверждают пригодность данного подхода к моделированию процесса производства субстанций глицеролатов кремния различного состава [105].

3.4. Построение технологической схемы производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

Технологическая схема опытно-промышленного производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ включает в себя стадии подготовки производства, подготовки сырья, синтеза глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, удаления остаточного этилового спирта из глицеролатов кремния, внесения 2 молей глицерина к полученному продукту, а также стадию фасовки, упаковки и маркировки готовой субстанции.

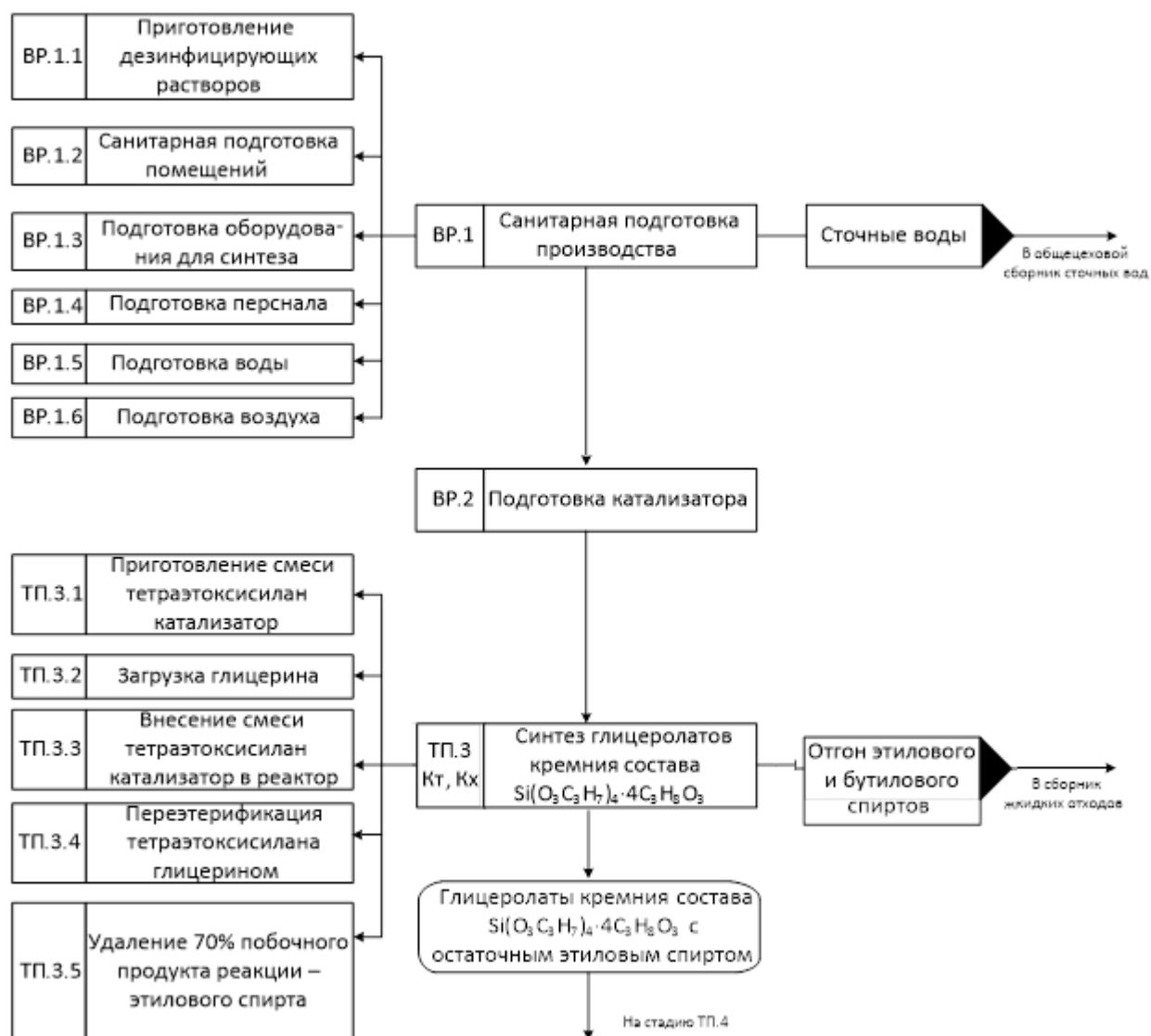


Рисунок 3.6 – Технологическая блок-схема производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии BP.1 – TP.3)

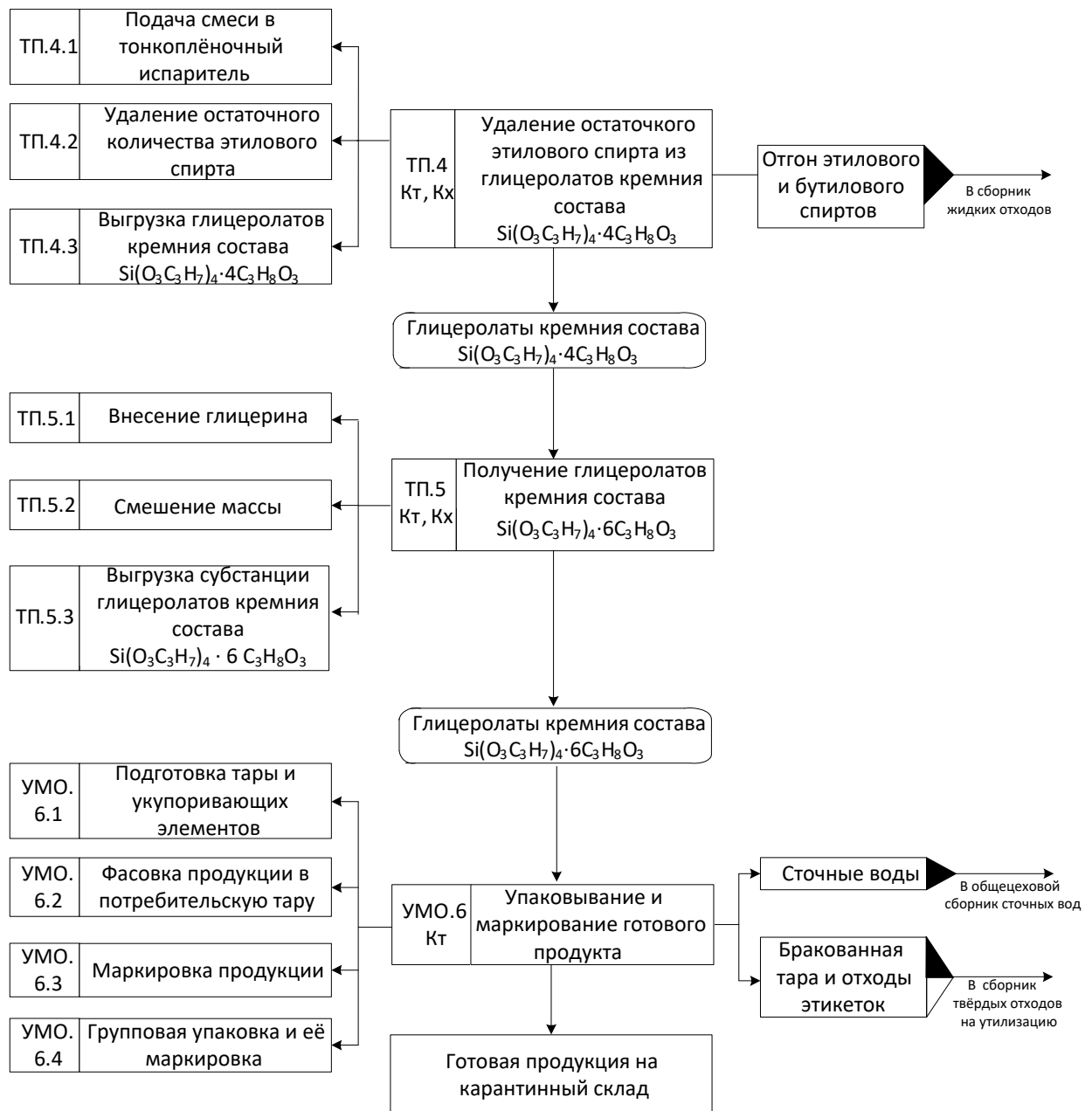


Рисунок 3.7 – Технологическая схема производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии ТП.4 – УМО.6)

Предложенная технологическая схема ввиду однотипного процесса синтеза может считаться универсальной для всего ряда глицеролатов кремния.

Контроль качества полупродукта глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ вели по таким показателям как показатель преломления, вязкость, элементный состав, ИК-спектр. Для контроля остаточного содержания этилового и бутилового спиртов использовался метод

газожидкостной хроматографии. Бутиловый спирт образовывался при переэтерификации катализатора $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ [108].

3.5. Создание аппаратурной схемы производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

В результате проведённой работы удалось оптимизировать количество технологических стадий, за счёт правильного подбора оборудования удалось сократить время проведения стадий синтеза и удаления образующегося в ходе реакции этилового спирта. Была создана аппаратурная схема опытно-промышленного производства мощностью 500 кг/ год субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

Созданная аппаратурная схема состоит из следующих единиц оборудования:

- реактор синтеза глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (10 литровый стеклянный реактор из боросиликатного стекла, снабжённый рубашкой, термопарой Pt100, донным сливом, верхнеприводным перемешивающим устройством с возможностью регулирования скорости вращения вала перемешивающего устройства, сменным комплектом перемешивающих элементов, мерной градуированной ёмкостью объёмом 1 л., загрузочными люками и штуцерами на крышке реактора, системой охлаждения паров легколетучих веществ и сбора конденсата);
- тонкоплёночный испаритель (колонна-испаритель из боросиликатного стекла, ротор, диск распределения подаваемой на испарение массы, вращающиеся лопасти, термодатчики, теплообменник, приёмник конденсата;
- реактор-смеситель для получения глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (30 литровый эмалированный реактор, снабжённый рубашкой, термопарой Pt100, донным сливом, верхнеприводным перемешивающим устройством с возможностью

регулирования скорости вращения вала перемешивающего устройства, загрузочными люками и штуцерами на крышке реактора);

- оборудование для фасовки, упаковки и маркировки готовой субстанции.

Учитывая характеристики исходного сырья и его свойства для целей последующего промышленного масштабирования может быть предложено оборудование либо из высоколегированной нержавеющей стали, либо из эмалированных реакторов. Вместе с тем, отработка технологии в опытно-промышленных условиях показала, что наряду с выбором перемешивающего устройства, критическое значение на общее время проведения процесса оказывает выбор оборудования, в котором осуществляется стадия удаления оставшегося количества этилового спирта из глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. При переходе к промышленной аппаратурной схеме предпочтительно использовать систему тонкоплёночного проточного испарения остаточного этилового спирта из промежуточного продукта [108].

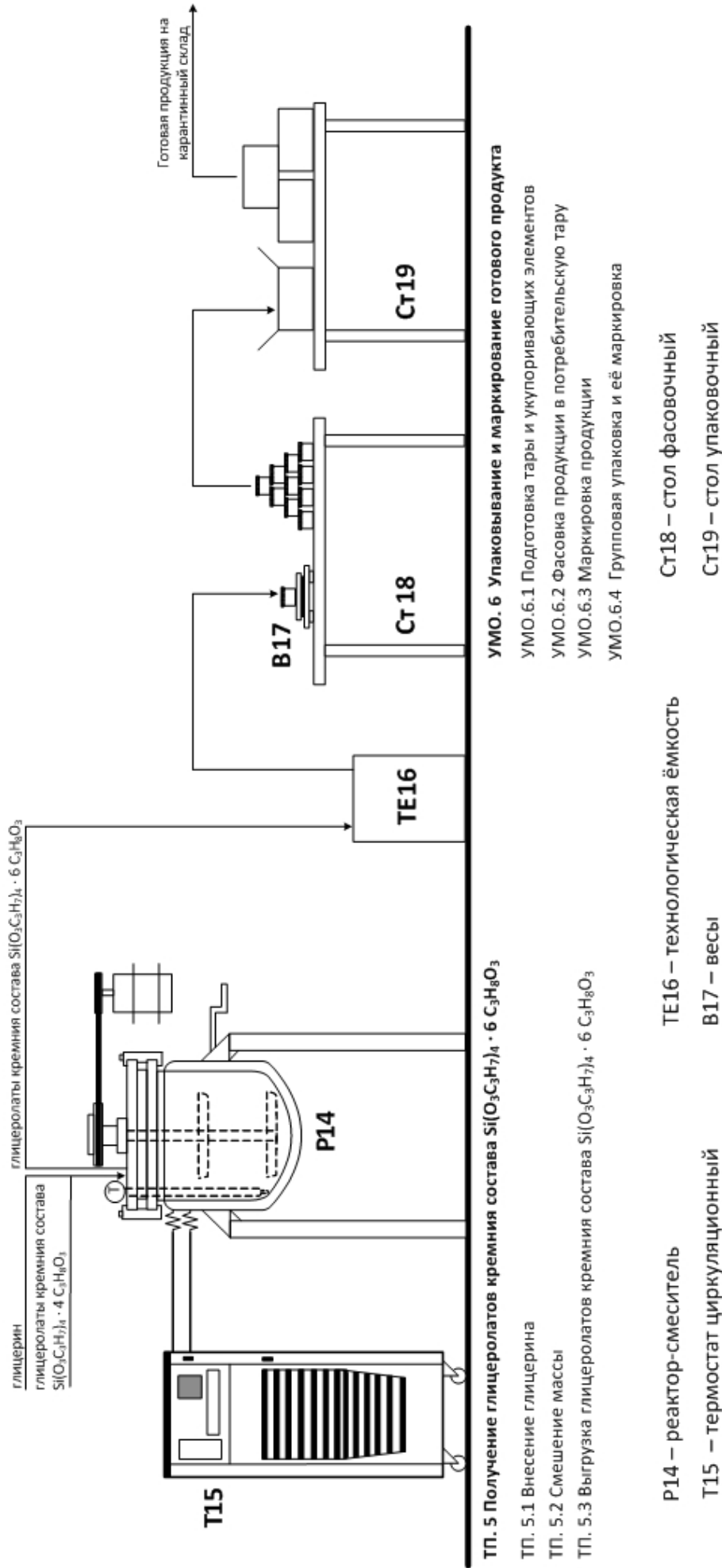


Рисунок 3.9 – Аппаратурная схема оборудования производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии ТП.5 – УМО.6)

Выводы по главе 3

Таким образом, впервые была разработана опытно-промышленная технология производства глицеролатов кремния.

Были созданы технологическая и аппаратурная схема производства, позволяющие выпускать до 500 кг субстанций в год.

Разработан комплект нормативно-технической документации на опытно-промышленный синтез глицеролатов кремния.

ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ СОСТАВА $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

По результатам исследований, в соответствии с действующими регуляторными требованиями Министерства здравоохранения РФ к стандартизации активных фармацевтических субстанций разработан проект Фармакопейной статьи на субстанцию диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. Большая часть показателей качества нормирована и определена по методикам, изложенным в соответствующих Общих фармакопейных статьях ГФ XIII издания.

Для определения подлинности предложены метод ИК-спектроскопии и качественные химические реакции на кремний и глицерин. Для определения количественного содержания кремния и определения посторонних примесей предложено использование метода атомно-эмиссионной спектрофотометрии [109].

Таблица 1.1 – Спецификация субстанции
диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

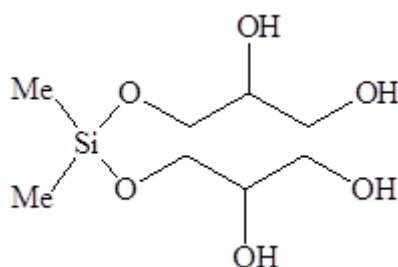
Показатель	Метод	Норма
Описание	Органолептический	Прозрачная вязкая жидкость без цвета и запаха
Растворимость	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0005.15	Практически нерастворима в хлороформе и эфире, очень легко растворима в воде и спирте 95%
Подлинность	ИК-спектроскопия	ИК-спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина
	Качественная реакция на кремний	Остаток, образующийся после прокаливании 0,5 г субстанции в муфельной печи при 650 °С, представляет собой белый порошок двуокиси кремния SiO_2 , растворимый в пла-

		виковой кислоте с образованием летучего тетрафторида кремния SiF_4 , который обнаруживают по помутнению капли воды, внесенной в ушко платиновой проволоки
	Качественная реакция на глицерин	0,5 г субстанции смешивают с 2 мл 1 М раствора натра едкого и 1 мл 1 М раствора меди сульфата; появляется сине-фиолетовое окрашивание, характерное для комплекса меди глицеролата
Плотность	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0014.15	Не менее 1,244 г/см ³
Вязкость	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0015.15	Не менее 18,0 Па·с
Показатель преломления	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0017.15	от 1,471 до 1,474
pH	ГФ XIII ОФС.1.2.1.0004.15, потенциометрический	от 3,6 до 3,9
Посторонние примеси	ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0004.15, метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии	Не более 0,2%
Тяжелые металлы	ГФ XIII ОФС.1.2.2.2.0012.15	Не более 0,001%
Микробиологическая чистота	ГФ XIII ОФС.1.2.4.0002.15	Категория 2.2
Количественное определение	ГФ XIII ОФС.1.2.1.1.0004.15, метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии	Не менее 8,21 и не более 8,71% Si
Упаковка	По 1, 2, 5 кг в пластиковые банки (флаконы) или банки (бутыли) тёмного стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками; на банку наклеивают самоклеящуюся этикетку	

Маркировка	В соответствии с НД
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С
Срок годности	2 года

Химическое название

диметилди(2,3-диоксипропокси)силан

Структурная формула*Эмпирическая формула* $C_8H_{20}O_6Si$ *Молекулярная масса*

240,33 г/моль

Описание

Прозрачная вязкая жидкость без цвета и запаха

Растворимость

Практически нерастворима в хлороформе и эфире, очень легко растворима в воде и спирте 95%.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0005.15

ПодлинностьИК спектр

Инфракрасный спектр вещества в области от 4000 до 400 см⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения прилагаемого ИК спектра (рис. 15). ИК спектр, ν/см⁻¹: 3424 (OH); 2960, 2934, 2876, (C–H); 1462, 1402 (CH₂); 1258 (Si–C); 1149, 1066 (C–O, Si–O–C); 851, 801 (Si–Me).

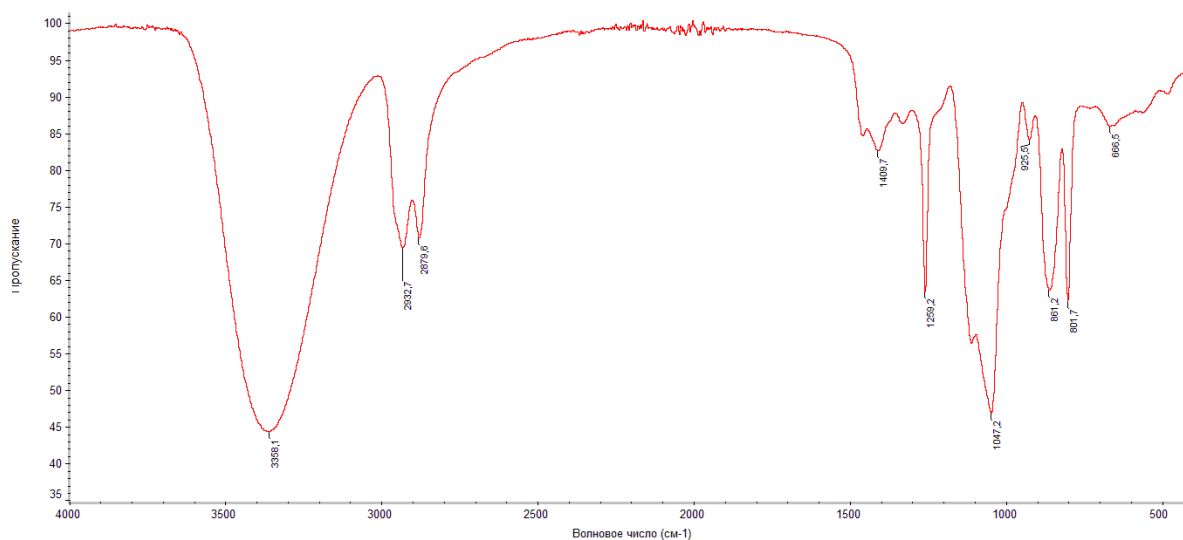


Рисунок 4.1 – ИК спектр диметилглицеролатов кремния в 1-мольном избытке глицерина $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

Качественная реакция на кремний. 0,5 г вещества прогревают в муфельной печи 650 ° С до образования оксида кремния SiO_2 , который далее обрабатывают концентрированную HCl с образованием летучего тетрафторида кремния SiF_4 , который во время взаимодействия с каплями воды, помещенными в ушко платиновой проволоки, гидролизует с образованием кремниевой кислоты, которая далее может мутнеть в воде вследствие нерастворимости.

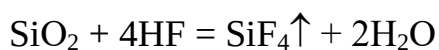


Схема 4.1 – Качественная реакция на кремний

Качественная химическая реакция на глицерин. 0,5 г вещества смешивают с 2 мл 1М раствора гидроксида натрия и 1 мл 1 М раствора меди

сульфата; появляется сине-фиолетовое окрашивание, характерное для комплекса меди глицерата.

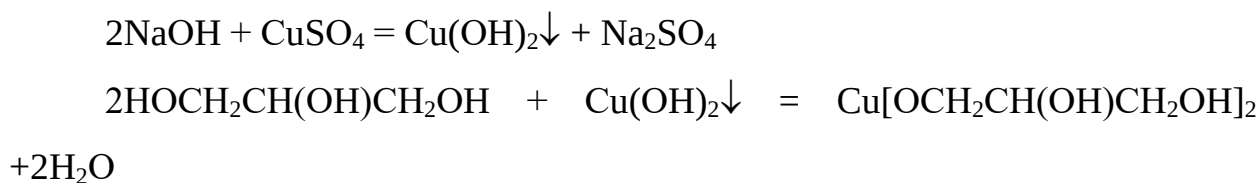


Схема 4.2 – Качественная реакция на глицерин

Плотность

Не менее 1,244 г/см³

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0014.15

Вязкость

Не менее 18,0 Па·с

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15

Показатель преломления

от 1,471 до 1,474

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0017.15

рН

от 3,6 до 3,9

Определение потенциометрическим методом. Перед определением 5 г субстанции ресуспендируют в четырёхкратном количестве дистиллированной воды при тщательном перемешивании на магнитной мешалке в течение 10 минут

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0004.15

Посторонние примеси

В качестве посторонней примеси в субстанции допускается наличие соединений $Ti(IV)$, алкоксиды которого могут быть использованы в качестве катализатора при синтезе.

Качественный химический анализ на соединения $Ti(IV)$. К 0,5 г субстанции прибавляют 2–3 капли разведенной серной кислоты и каплю перекиси водорода – появляется светло-жёлтое окрашивание.

Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.1.0004.15 методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии.

Около 1 г (точная навеска) образца растворяют при нагревании в разбавленной азотной кислоте с добавлением фтористоводородной кислоты, помещают в мерную колбу объёмом 100 мл и доводят дистиллированной водой до метки. Количественное определение титана в полученном растворе определяют при помощи оптического эмиссионного спектрометра по наиболее чувствительным линиям Ti 334,940 нм.

Содержание титана (Ti) не должно превышать 0,2 %.

Тяжёлые металлы

Не более 0,001%

Зольный остаток из 1 г субстанции, полученный после сжигания в присутствии серной кислоты, должен выдерживать испытание на тяжелые металлы. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.2.2.0012.15

Микробиологическая чистота

Субстанция должна выдерживать требования на микробиологическую чистоту: категория 2.2

Количественное определение

Содержание кремния определяют методом атомно-эмиссионной спектрофотометрии. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.1.0004.15

Около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют при нагревании в разбавленной азотной кислоте с добавлением фтористоводородной кислоты, помещают в мерную колбу объёмом 100 мл и доводят дистиллированной водой до метки. Концентрацию кремния в полученном растворе определяют при помощи оптического эмиссионного спектрометра по наиболее чувствительной линии Si 251,611 нм.

Содержание Si (кремния) в субстанции должно быть не менее 8,21 и не более 8,71 %, что соответствует содержанию не менее 98,04 и не более 101,96 % кремния в субстанции $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

Упаковка

По 1, 2, 5 кг в пластиковые банки (флаконы) или банки (бутыли) тёмного стекла с навинчиваемыми пластмассовыми крышками; на банку наклеивают самоклеящуюся этикетку.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка

На этикетках указывают предприятие-изготовитель, его товарный знак и адрес, название субстанции на латинском и русском, количество в кг, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, назначение, дата изготовления входит в номер серии.

Маркировка групповой упаковки и транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Хранение

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Срок годности

2 года.

Выводы по главе 4

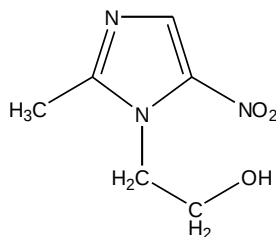
В соответствии с действующими регуляторными требованиями Министерства здравоохранения РФ Проведена стандартизация субстанции диметилглицеролата кремния в 1-мольном избытке кремния, разработан проект Нормативной документации.

Учитывая единую химическую природу глицеролатов кремния, приведенный выше перечень показателей и методов контроля качества может быть распространён на стандартизацию всех субстанций глицеролатов кремния.

Глава 5. РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЯГКИХ И ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ

5.1. Характеристика активных фармацевтических субстанций и биологически активных веществ, использованных при разработке фармацевтических композиций

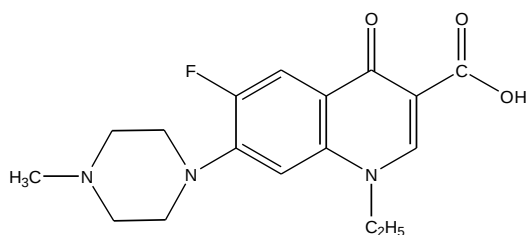
Метронидазол обладает широким спектром действия в отношении простейших и облигантных анаэробных бактерий. Устойчивостью к метронидазолу обладает значительное количество аэробных микроорганизмов. При этом метронидазол дает синергетический эффект с антибиотиками в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы), эффективными против обычных аэробов. Неактивен в отношении грибов и вирусов.



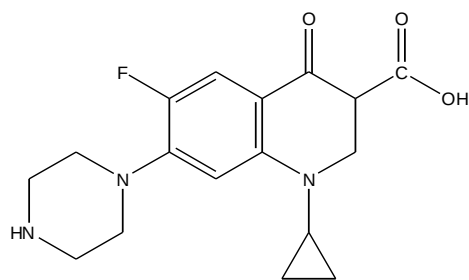
метронидазол

1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

Фторхинолоны (нефлоксацин, ципрофлоксацин) – 6-фтор-производные 1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолинкарбоновой кислоты – обладают высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных и многих грамположительных бактерий. Во многих случаях они проявляют активность по отношению множественно-резистентных штаммов микроорганизмов. Грибы, вирусы и большинство простейших устойчиво к действию фторхинолонов.

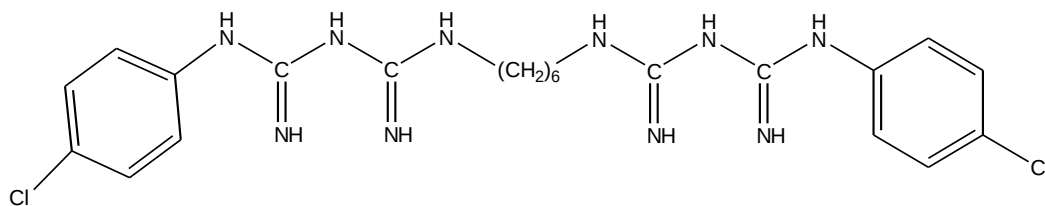


пefлоксацин
1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-7-(4-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота



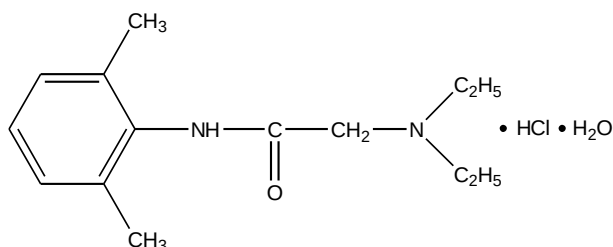
ципрофлоксацин
1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота

Хлоргексидин является одним из наиболее активных местных антисептических средств, оказывает быстрое и сильное бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии; также обладает фунгицидным и вирулицидным действием.



хлоргексидин
1,6-ди-(пара-хлорфенилбигуанидо)-гексан

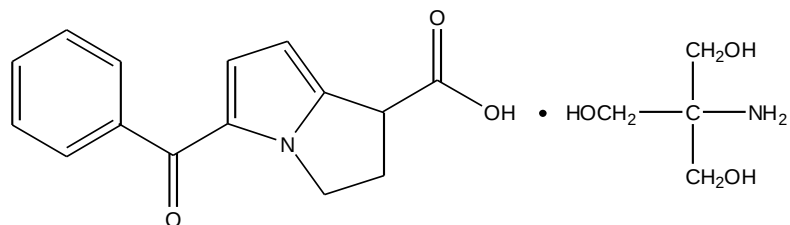
Лидокаин — один из наиболее широко применяемых местных анестетиков, характеризующийся быстрым началом действия, умеренной активностью и токсичностью и средней продолжительностью действия; вызывает все виды местной анестезии.



лидокаин
 α -диэтиламино-2,6-диметилацетанилида гидрохлорид моногидрат

Кеторолак относится к группе ненаркотических анальгетиков, обладает выраженной анальгетической активностью; механизм его

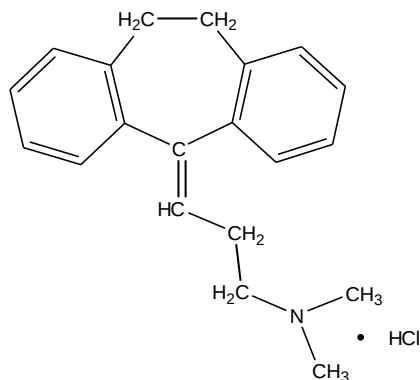
фармакологического действия основан на ингибировании биосинтеза простагландинов. Применяют при травмах, в послеоперационном периоде, при невралгиях, при болях у онкологических больных и других болевых синдромах.



кеторолак

соль (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновой кислоты с 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиолом

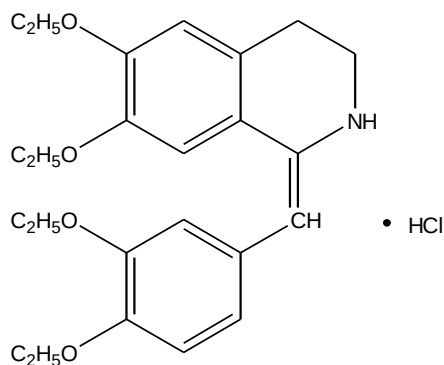
Амитриптилин является одним из основных трициклических антидепрессантов, является ингибитором обратного нейронального захвата медиаторных моноаминов. Применяют, главным образом, при эндогенных депрессиях, особенно эффективен при тревожно-депрессивных состояниях — уменьшает тревогу, агитацию и собственно депрессивные проявления.



амитриптилин

5-(3-диметиламинопропилиден)-10,11-дигидродибензоциклогептена гидрохлорид

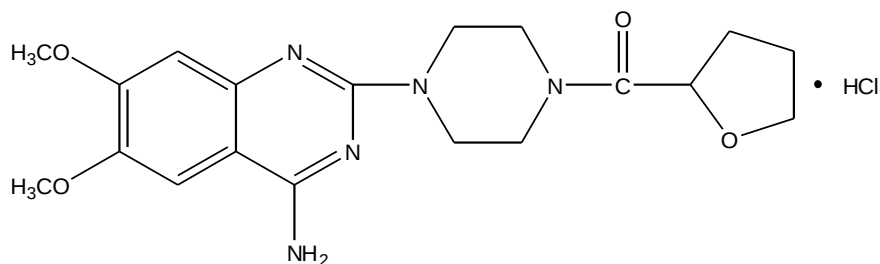
Но-Шпа относится к миотропным спазмолитическим средствам, проявляет сосудорасширяющее и снижающее спазм действие за счет уменьшения тонуса и сократительной активности гладких мышц различных внутренних органов и сосудов. Применяют в основном при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих и мочевыводящих путей.



но-шпа

1-(3,4-диэтоксбензилиден)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид

Корнам относится к группе α -адреноблокаторов, длительно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы сосудов, предстательной железы и мочевого пузыря. Применяют для лечения артериальных гипертензий и доброкачественной гиперплазии предстательной железы.



корнам

1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(тетрагидро-2-фуруил)пиперазина гидрохлорид

Аекол – поливитаминный препарат, представляющий собой раствор ретинола ацетата, α -токоферола ацетата, викасола, бутилокситолуола и бетакаротена в соевом масле. Аекол применяют наружно в качестве ранозаживляющего средства при гнойно-некротических ранах, трофических язвах, ожогах в виде масляных повязок.

Сверхкритический CO₂-экстракт календулы представляет собой комплекс биологически активных веществ, извлеченный CO₂-экстракцией, включающий в себя флавоноиды, каротиноиды, сапонины, дубильные вещества, органические кислоты. CO₂-экстракт календулы обладает выраженным ранозаживляющим, антисептическим, противовоспалительным

и регенерирующим действием. Благодаря тому, что удаляемые CO_2 -экстракцией биологически активные вещества присутствуют в природном виде из смол, масел и воска, они обладают усиленной лечебной активностью [110].

Сухой экстракт травы эхинацеи содержит полисахариды (гетероксиланы, арабинорамногалактаны), эфирные масла, флавоноиды, оксикоричные (цикориевую, феруловую, кумаровую, кофейную) кислоты, дубильные вещества, сапонины, полиамины и др. биологически активные вещества. В медицинской практике применяется в качестве общеукрепляющего и иммуностимулирующего средства.

5.2. Приготовление мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния

Фармацевтическая композиция для лечебно-диагностических манипуляций в урологии [111]

В качестве основы средства использовали водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (где $0,25 \leq x \leq 0,40$).

Примеры составов полученных средств:

Состав 1

лидокаина гидрохлорид – 1,00 %,
хлоргексидина биглюконат – 0,05 %,
водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина
 $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (где $x = 0,25-0,40$) – остальное до 100,00 %.

Состав 2

лидокаина гидрохлорид – 1,00 %,
хлоргексидина биглюконат – 0,05 %,
но-шпа – 1,00 %,
ципрофлоксацин – 0,15 %,

водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина
 $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (где $x = 0,25-0,40$) – остальное до 100,00 %.

Состав 3

лидокаина гидрохлорид – 1,00 %,

но-шпа – 1,00 %,

ципрофлоксацин – 0,15 %,

корнам – 0,05 %,

водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина

$(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (где $x = 0,25-0,40$) – остальное до 100,00 %.

Фармацевтическая композиция для лечения пародонтита [112]

Для приготовления средства берут 95,00 г (95,00 масс.%) кремнийорганического глицерогидрогеля состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, добавляют 4,0 г (4,0 масс.%) сухого экстракта эхинацеи узколистной и 1,0 г (1,0 масс.%) 5%-го раствора хлоргексидина биглюконата, что соответствует 0,05 г (0,05 масс.%) хлоргексидина биглюконата. Компоненты смеси тщательно перемешивают при комнатной температуре в течение 10-15 мин, используя гомогенизатор Homogenizer (type MPW-302) фирмы Mechanika pręsujujna. Получают готовую к употреблению композицию для местного применения светло-коричневого цвета в виде мази.

Пример состава полученного средства:

сухой экстракт эхинацеи узколистной – 4,0 масс. %,

хлоргексидин биглюконат – 0,05 масс.%,

кремнийорганический глицерогидрогель $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ – остальное.

Фармацевтическая композиция для применения в проктологии – ректальные суппозитории, обладающих болеутоляющим действием [113]

Для изготовления основы ректальных суппозиториев берут 69,16 г ПЭГ-4000 (69,16 %) и 29,64 г тетраглицеролата кремния в 2-мольном избытке

глицерина $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 2\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (29,64 %), нагревают при 170°C до тех пор, пока расплавленная масса не становится упруго-пластичной и однородной. Затем готовят концентрат: для этого часть расплавленной суппозиторной основы тщательно перемешивают с 1,00 г кеторолака (1,00 %) и 0,20 г амитриптилина (0,20 %). Полученный концентрат небольшими порциями загружают в оставшуюся основу при непрерывном перемешивании и нагревании в течение 1 ч до полной гомогенизации. Получают 100,00 г однородной массы, из которой формируют суппозитории методом выливания.

Пример состава полученных суппозиторий:

кеторолак – 1,00 %,

амитриптилин – 0,20 %,

суппозиторная основа – остальное до 100 % (ПЭГ-4000 – 69,16 %, $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 2\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – 29,64 %).

Суппозиторная форма, изготовленная из полистирола, представляет собой два разъемных элемента, плотно стягиваемых между собой металлической струбциной или винтом. В плоскости разъема элементов расположены вертикальные конусные суппозиторные ячейки. Предварительно суппозиторную форму обрабатывали в 2%-м горячем растворе моющего средства, промывали горячей водой, дезинфицировали путем погружения на 15 мин в 1 % раствор хлорамина Б с добавлением 0,5% моющего средства, вновь промывали водой, затем ополаскивали дистиллированной водой, сушили при температуре 55°C. Ячейки формы протирали тампоном, пропитанным кремнийорганическим вазелином. Расплавленную суппозиторную массу заливали в ячейки и ставили для охлаждения в морозильную камеру на 20 мин; по истечению этого времени готовые суппозитории извлекали из ячеек.

Средняя масса полученных суппозиторий $2,6 \pm 0,2$ г. Готовые суппозитории имели однородную консистенцию, одинаковую форму и размер, обладали твердостью, обеспечивающей удобство применения.

Однородность суппозиториев определяли визуально по отсутствующим вкраплениям другой фазы на срезе вдоль. Стоит отметить, что присутствие воздушного стержня или воронкообразного углубления не является неоднородностью.

Суппозитории сохраняли первоначальную форму при комнатной температуре, но растворялись при температуре тела. Для определения *времени растворения* на дно стакана объемом 100 мл помещали готовый суппозиторий массой $2,6 \pm 0,2$ г и 50 мл дистиллированной воды. Стакан нагревали на полисилоксановой бане при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$, контролируя при этом растворение суппозитория. Стакан через каждые 5 мин взбалтывали таким образом, чтобы жидкость и суппозиторий приобрели вращательное движение. Время растворения суппозиториев составило 40 мин, т.е. меньше 1 ч, что соответствует требованиям [114].

Среднюю массу определяем взвешиванием 20-и суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонение в массе суппозиториев не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория могут иметь отклонение $\pm 7,5\%$ [115].

Фармацевтическая композиция для применения в ветеринарии – средство для профилактики эндометритов у коров [116]

В качестве основы разрабатываемого средства использовали водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$.

Пример состава полученного средства:

сверхкритический CO_2 -экстракт календулы – 0,50 %,
водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина
 $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – остальное до 100,00 %.

5.3. Исследование фармацевтической совместимости компонентов разрабатываемых фармацевтических композиций

В настоящее время при разработке жидких и мягких лекарственных средств одним из главных факторов является фармацевтическая совместимость их компонентов. Различают три типа фармацевтической совместимости: физическую, физико-химическую и химическую. Основными причинами возникновения физической и физико-химической несовместимости компонентов в лекарственном средстве могут быть несмешиваемость ингредиентов, коагуляция коллоидных систем, отсыревание и расплавление сложных порошков, адсорбция лекарственных веществ. Химическая несовместимость возникает в результате реакций образования нерастворимых и малорастворимых соединений, гидролиза органических веществ, образования газов, окисления и восстановления. В результате фармацевтической несовместимости может происходить ослабление или потеря биологической активности компонентов, а также усиление побочного или токсического действия.

Таким образом, при разработке новых лекарственных средств необходимо исключить фармацевтическую несовместимость их компонентов (доказать их химическую совместимость), а в случае возникновения несовместимости разработать новые способы её преодоления, например, использовать более эффективные стабилизаторы, эмульгаторы, растворители, специальные упаковки и т.д.

Химическую совместимость лекарственных компонентов и кремнийсодержащих основ разрабатываемых средств устанавливали методом ИК-спектроскопии [117-119]. ИК спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer (США) в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$.

Ниже представлены исследования фармацевтической совместимости компонентов ректальных суппозиторий [113] и гелевого средства для

лечения пародонтита [112]; исследование фармацевтической совместимости компонентов остальных разработанных лекарственных средств проводили аналогичным образом.

Фармацевтическая совместимость компонентов фармацевтической композиции для применения в стоматологии

Физическую и физико-химическую совместимость разрабатываемого средства устанавливали методом центрифугирования. Для этого в соответствии с ГОСТ № 291883-91 навеску разрабатываемого гелевого средства, содержащего 4,00% сухого экстракта эхинацеи и 0,05% хлоргексидина, помещали в лабораторную центрифугу марки ЦЛН-2 и центрифугировали в течение 5-и минут при 6000 об/мин. Для определения готовили 5 опытных серий для каждого состава фармацевтической композиции, для каждой серии проводили выборку и испытания средней пробы.

По результатам испытаний все опытные образцы исследуемых серий стабильны при центрифугировании (отсутствие расслоения), что свидетельствует о коллоидной стабильности исследуемой фармацевтической композиции и отсутствии несовместимости между её компонентами.

Химическую совместимость сухого экстракта травы эхинацеи и хлоргексидина с кремнийорганическим глицерогилрогелем «Силативит» устанавливали методом ИК-спектроскопии. Для этого регистрировали ИК-спектры модельных смесей, которые содержали по 1/5 массовой части каждого компонента и 4/5 массовой части основы в виде кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит». Далее проводили сопоставлении полученного ИК-спектра с индивидуальными ИК-спектрами каждого из компонентов.

Результаты проведенного исследования представлены на рисунках 5.1 и 5.2, а также в таблицах 5.1 и 5.2.

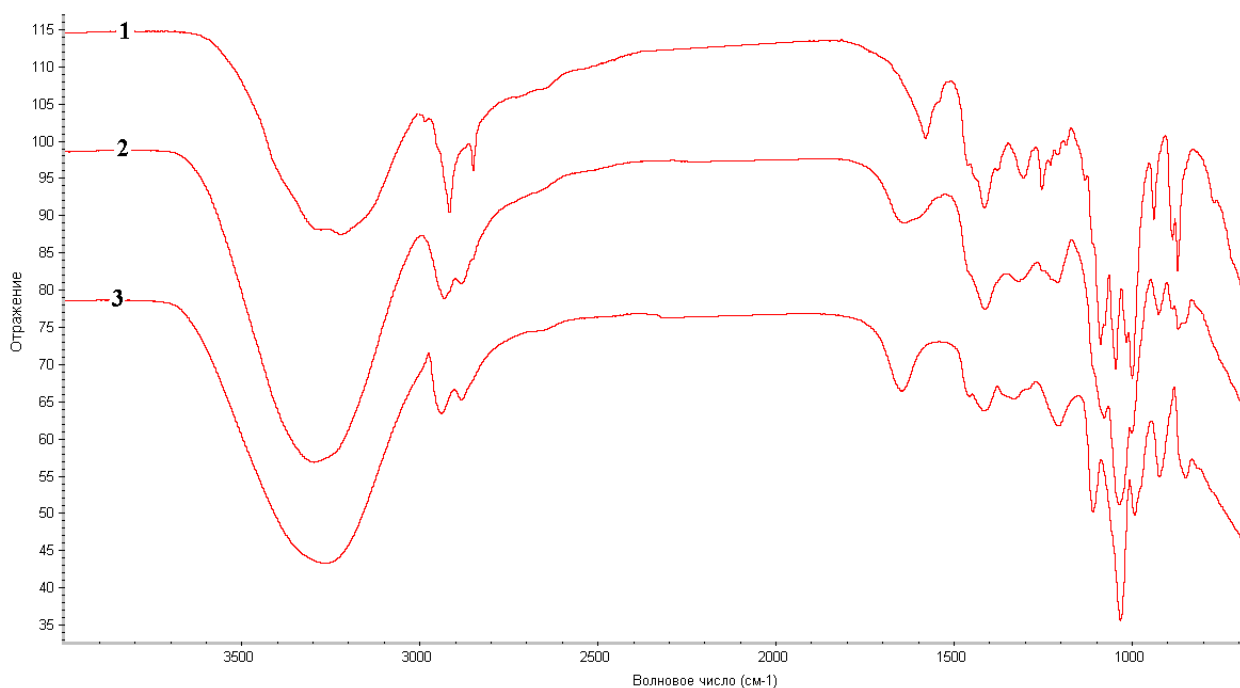


Рисунок 5.1 – ИК спектр модельной системы (3), содержащей 20% экстракта эхинацеи и 80% кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит», в сравнении со спектрами экстракта эхинацеи (1) и геля «Силативит» (1) и

Таблица 5.1 – Химическая совместимость экстракта эхинацеи и «Силативита»

Характеристические частоты поглощения, см^{-1}			Вид колебаний группы атомов
Силативит	Экстракт эхинацеи	Модельная композиция	
2939 2879	2914 2847	2929 2910 2879 2847	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}-$
	1574 1539	1590	$\nu(\text{C=O})$ в COOH
1106 1030 989	1083 1042 995	1074 1033 995	$\nu(\text{C-O})$ в C-O-H втор. и перв. спиртов

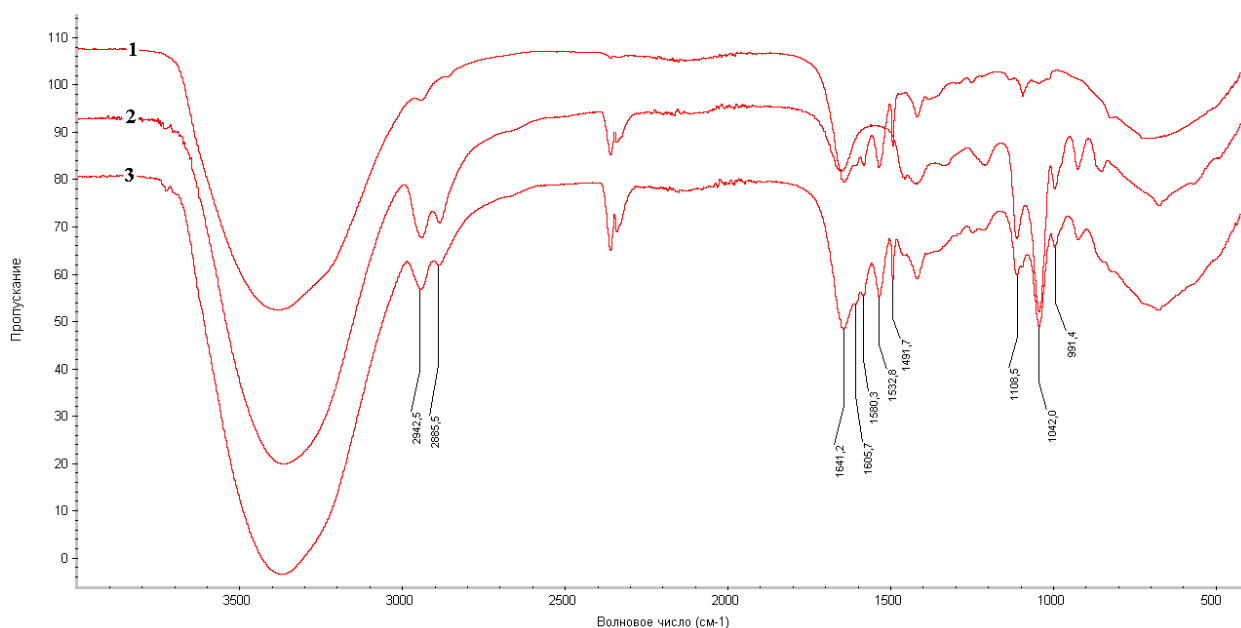


Рисунок 5.2 – ИК-спектры: 1 – 40%-го водного раствора хлоргексидина, 2 – «Силативита», 3 – модельной композиции на основе «Силативита», содержащей 20% хлоргексидина

Таблица 5.2 – Химическая совместимость хлоргексидина и «Силативита»

Характеристические частоты поглощения, см^{-1}			Вид колебаний группы атомов
Силативит	Хлоргексидин	Модельная композиция	
2939 2882		2943 2886	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}-$
	1641	1641	$\nu(\text{C=N})$ в открытой цепи
	1603 1581 1534 1492	1606 1580 1533 1492	Плоскостные $\nu(\text{C=C})$ в составе ароматической системы
1109		1109	$\nu(\text{C-O})$ в C-O-H вторичных спиртов
1040 992		1042 991	$\nu(\text{C-O})$ в C-O-H первичных спиртов

Проведенные исследования показали, что характеристические частоты поглощения сухого экстракта травы эхинацеи и хлоргексидина в составе модельных систем существенно не отличаются от частот поглощения

экстракта эхинацеи и хлоргексидина в чистом виде; новых полос поглощения в спектре модельных систем обнаружено не было. Наблюдаемое уширение и некоторое смещение полосы, соответствующей валентным колебаниям $\nu(\text{C}=\text{O})$ в COOH , возникает вследствие образования водородных связей с водой и глицерином.

Следовательно, между лекарственными компонентами исследуемого средства и гелем «Силативит» отсутствуют какие-либо химические взаимодействия, что свидетельствует о химической совместимости компонентов средства.

Фармацевтическая совместимость компонентов фармацевтической композиции для применения в проктологии

Прежде всего, исследовали химическую совместимость двух компонентов основы суппозиторий – глицеролатов кремния в 2-мольном избытке глицерина $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 2\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и полиэтиленгликоля-4000 (ПЭГ-4000) $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{90}\text{H}$. Для этого регистрировали ИК спектр модельной системы, содержащей 50% глицеролатов кремния и 50% ПЭГ-4000, и сопоставляли его с индивидуальными ИК спектрами этих веществ (рис. 5.3). Сравнение показало, что спектр модельной композиции носит аддитивный характер, что свидетельствует о химической совместимости двух компонентов основы.

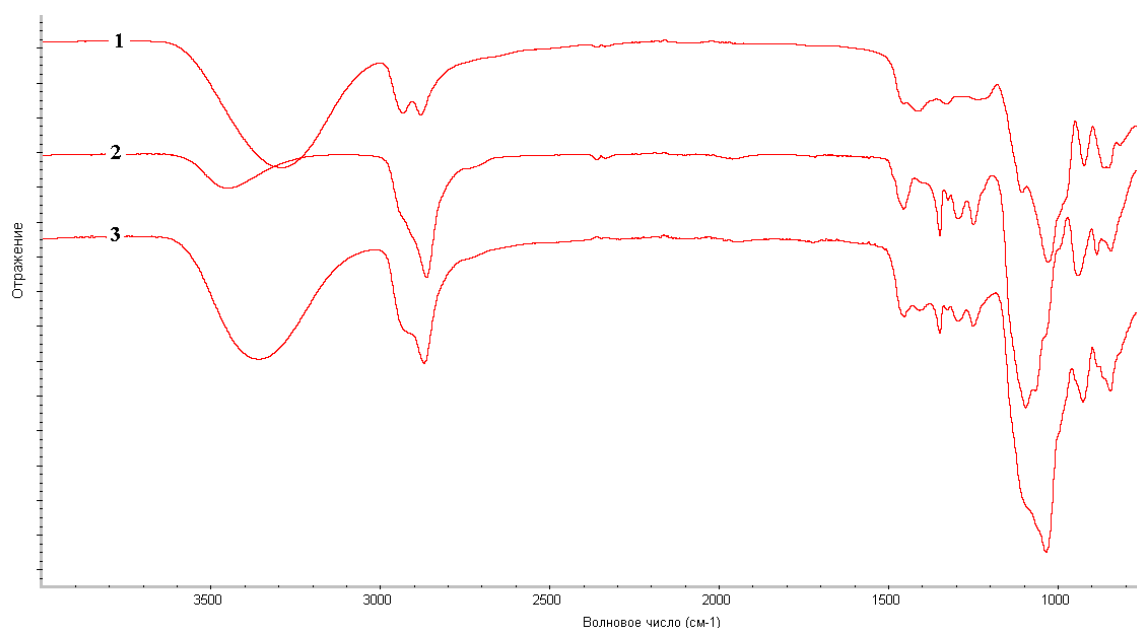


Рисунок 5.3 – ИК спектр модельной системы (3), содержащей 50% глицеролатов кремния и 50% ПЭГ-4000, в сравнении со спектрами глицеролатов кремния (1) и ПЭГ-4000 (2)

Далее исследовали химическую совместимость активных компонентов суппозитория – кеторолака и амитриптилина – с каждым из двух компонентов основы по-отдельности. Для этого регистрировали ИК спектры следующих модельных систем: 20% кеторолака и 80% глицеролатов кремния, 20% кеторолака и 80% ПЭГ-4000, 20% амитриптилина и 80% глицеролатов кремния, 20% амитриптилина и 80% ПЭГ-4000; полученные спектры модельных систем сопоставляли с ИК спектрами индивидуальных веществ.

На рисунках 5.4 и 5.5, а также в таблицах 5.3 и 5.4 представлены результаты исследования химической совместимости кеторолака с компонентами основы; по аналогичной схеме был исследован амитриптилин.

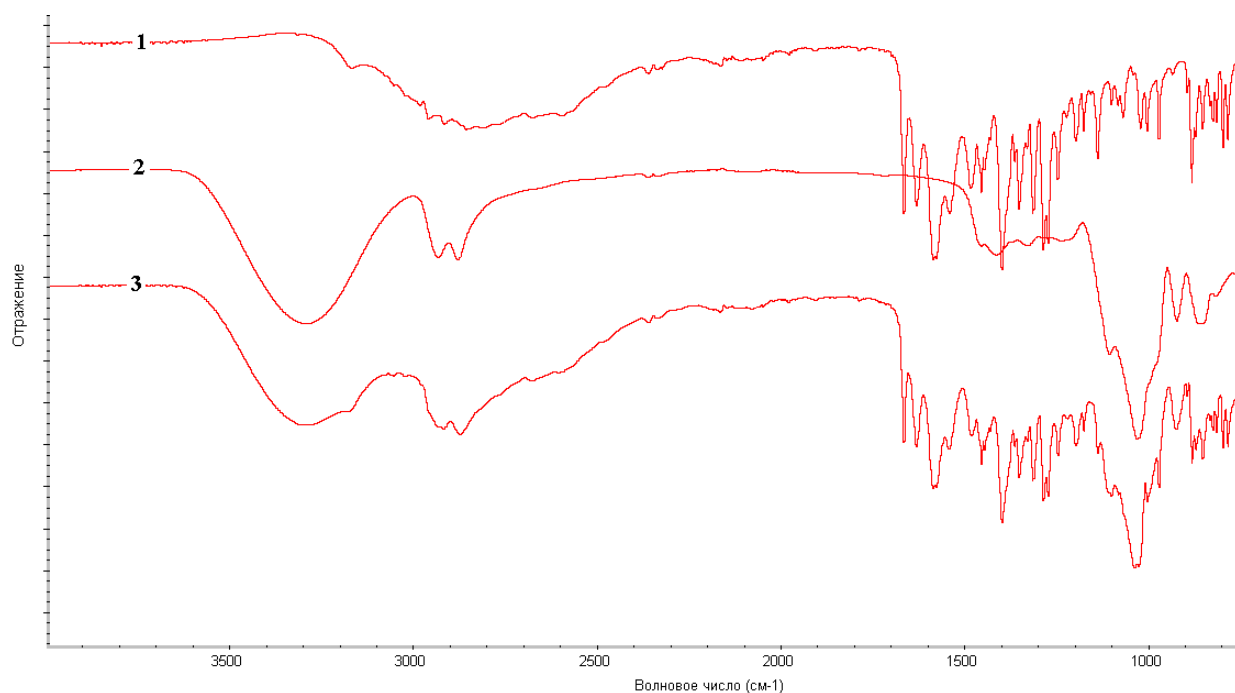


Рисунок 5.4 – ИК спектр модельной системы (3), содержащей 20% кеторолака и 80% глицеролатов кремния, в сравнении со спектрами кеторолака (1) и глицеролатов кремния (2)

Таблица 5.3 – Химическая совместимость кеторолака и глицеролатов кремния

Характеристические частоты поглощения, см ⁻¹			Вид колебаний группы атомов
Глицеролаты кремния	Кеторолак	Модельная система	
3290		3291	$\nu(\text{O-H})$ в C-O-H первичных и вторичных спиртов
2933 2876		2927 2870	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_3$
	1663	1661	$\nu(\text{C=O})$ в диарилкетонах
	1629	1630	$\nu(\text{C=O})$ в COOH ароматических кислот
	1584 1574 1536 1482	1586 1573 1538 1481	$\nu(\text{C=C})$ бензольного кольца
1105 1026		1105 1022	$\nu(\text{C-O})$ в C-O-H первичных и вторичных спиртов, $\nu(\text{Si-O})$ в Si-O-C и Si-O-C

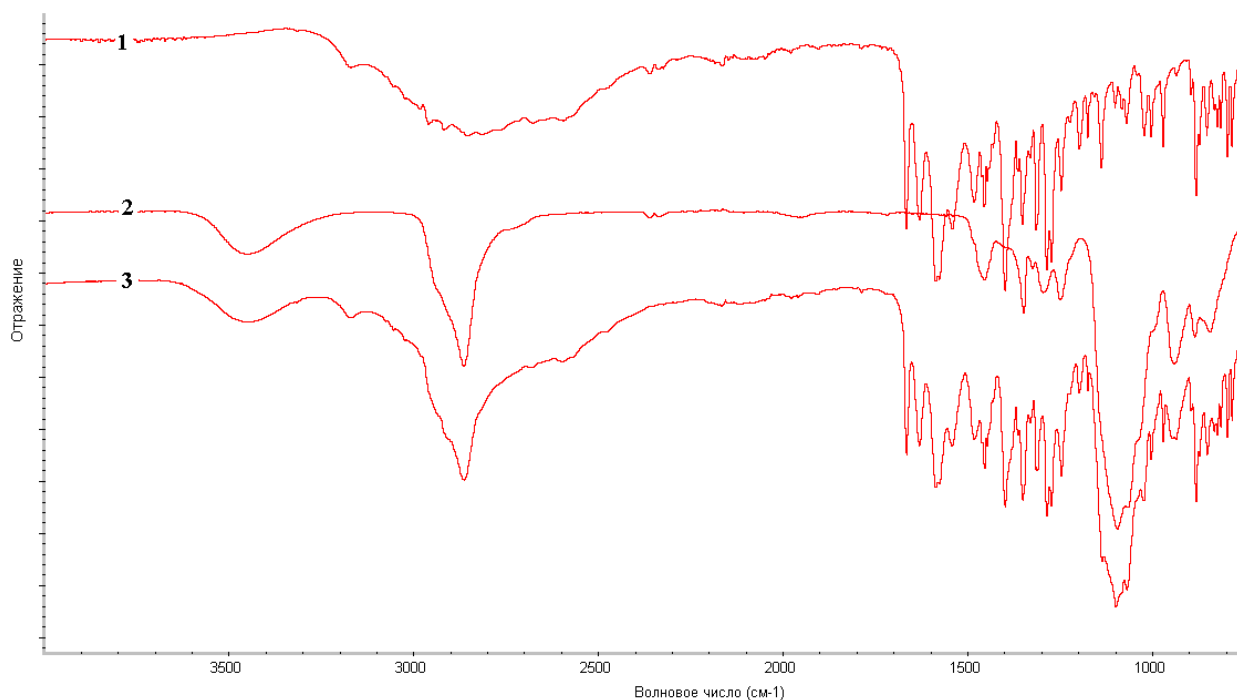


Рисунок 5.5 – ИК спектр модельной системы (3), содержащей 20% кеторолака и 80% ПЭГ-4000, в сравнении со спектрами кеторолака (1) и ПЭГ-4000 (2)

Таблица 5.4 – Химическая совместимость кеторолака и ПЭГ-4000

Характеристические частоты поглощения, см ⁻¹			Вид колебаний группы атомов
ПЭГ-4000	Кеторолак	Модельная система	
3443		3449	$\nu(\text{O-H})$ в C-O-H первичных спиртов
2933 2863		2936 2860	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_3$
	1663	1663	$\nu(\text{C=O})$ в диарилкетонах
	1629	1628	$\nu(\text{C=O})$ в COOH ароматических кислот
	1584 1574 1536 1482	1584 1574 1542 1479	$\nu(\text{C=C})$ бензольного кольца
1093			$\nu(\text{C-O})$ в $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ (алицикл. простые эфиры)

Проведенные исследования показали, что характеристические частоты поглощения кеторолака и амитриптилина в составе модельных систем существенно не отличаются от частот поглощения субстанций кеторолака и амитриптилина; новых полос поглощения в спектре модельных систем обнаружено не было. Следовательно, между активными компонентами суппозиторий и основой отсутствуют какие-либо химические взаимодействия, что свидетельствует о полной химической совместимости компонентов суппозиторий.

5.4. Токсичность и фармакологическая активность разрабатываемых фармацевтических композиций

Все разрабатываемые средства были исследованы на кафедре фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета в соответствии с Руководством по доклиническому изучению новых лекарственных средств [120].

Проведенные исследования (*in vivo*) подтвердили, что все полученные средства не обладают токсичностью, проявляют себя как ранозаживляющие, регенерирующие, противовоспалительные, препараты с перкутанной (трансмуккозальной) активностью и рекомендуются для углубленных исследований для введения в лечебную практику при урологических, проктологических, дерматологических и стоматологических заболеваниях.

Выводы по главе 5

Разработанные композиции показали высокую эффективность при апробации в различных областях медицинской и ветеринарной практики. Для их дальнейшего успешного внедрения требуется проведение работ по стандартизации каждой композиции и по организации их регистрации и промышленного производства.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана опытно-промышленная технология получения глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$:

- выбран оптимальный температурный режим и мольное соотношение реагентов в реакции алкоголиза исходного алкоксисилана полиолом;

- экспериментально обосновано предпочтительное использование катализаторов глицеролатов титана $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и тетрабутоксититана $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ на стадии алкоголиза;

- выбран оптимальный режим удаления образующихся легколетучих продуктов реакции;

- с применением методов и средств вычислительной гидродинамики оптимизирован режим смешения реакционной массы и выбрана наиболее эффективная конструкция перемешивающего элемента.

2. Разработан опытно-промышленный регламент производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, разработана технологическая и аппаратные схемы производства субстанции, определены контрольные точки промежуточного и готового продукта.

3. Оптимизация, проведенная на этапе создания опытно-промышленной технологии получения глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, позволила сократить время проведения процесса практически в 5 раз.

4. Проведена стандартизация субстанции диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, создан проект фармакопейной статьи предприятия.

5. Совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета и Уральского государственного аграрного

университете на основе различных глицеролатов кремния разработаны и апробированы эффективные фармацевтические композиции в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в урологии, стоматологии, проктологии и ветеринарии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 2255939 Российская Федерация, МПК⁷ C07F7/04, A61K 47/30, A61P 31/04. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т. Г., Ларионов Л. П., Русинов Г. Л., Суворов А. Л., Чупахин О. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2003124688/04 ; заявл. 07.08.2003 ; опубл. 10.07.2005, Бюл. № 19.
2. Пат. 2287323 Российская Федерация, МПК⁷ A61K8/98, A61K8/25, A61Q 11/00. Средство для фиксации зубных съемных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Хонина Т.Г., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2005107665/15 ; заявл. 18.03.2005 ; опубл. 20.11.2006, Бюл. № 32.
3. Пат. 2296556 Российская Федерация, МПК⁷ A61K6/033. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П., Ронь Г.И., Чупахин О.Н. ; заявители и патентообладатели Институт химии твердого тела УрО РАН, Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2005119112/15 ; заявл. 20.06.2005; опубл. 10.04.2007, Бюл. № 10.
4. Пат. 2314843 Российская Федерация, МПК⁷ A61N5/00, A61K31/695. Способ лечения трофических язв нижних конечностей / Ким В.В., Хонина Т.Г., Казанцев А.А., Чупахин О.Н. ; заявитель и патентообладатель. Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2006100944/14 ; заявл. 10.01.2006 ; опубл. 20.01.2008, Бюл. № 2.
5. Пат. 322448 Российская Федерация, МПК⁷ C07F7/28, C07F7/04, A61P 31/04. Сольватокмлексы глицератов кремния и титана, обладающие транскутанной активностью, и гидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Бояковская Т.Г., Суворов А.Л. ; заявитель и патентообладатель ООО «Силафарм». – № 2006100575/04 ; заявл. 10.01.2006 ; опубл. 20.04.2008, Бюл. № 11.

6. Пат. 2326667 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/496, А61К 31/5383, А61К1/47, А61К31/167, А61К31/155, А61К47/30, А61Р31/04. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Бояковская Т.Г., Забокрицкий Н.А. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2006139707/15 ; заявл. 09.11.2006 ; опубл. 20.06.2008, Бюл. № 17.
7. Пат. 2330645 Российская Федерация, МПК⁷ А61К 31/155, А61К31/192, А61К31/203, А61К31/4164, А61К33/00, А61К33/06, А61К31/355, А61Р1/02. Способ лечения пародонтита / Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Яценко С.П., Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. ; заявители и патентообладатели Уральская государственная медицинская академия, Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2006126476/14 ; заявл. 20.07.2006 ; опубл. 10.08.2008, Бюл. № 22.
8. Пат. 2338513 Российская Федерация, МПК⁷ А61К8/25, А61К8/29, А61С 13/23. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шадрина Е.В., Сорокина С.М. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2007118850/15 ; заявл. 21.05.2007 ; опубл. 20.11.2008, Бюл. № 32.
9. Пат. 2336877 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/4709, А61К 31/4164, А61К8/25, А61Р31/04. Местное антимикробное средство / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Чернышева Н.Д., Ронь Г.И., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Шадрина Е.В., Забокрицкий Н.А. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза, Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социаль-

ному развитию. – № 2007117063/15 ; заявл. 07.05.2007 ; опубл. 27.10.08, Бюл. № 30.

10. Пат. 2340366 Российская Федерация, МПК⁷ А61N2/04, А61K47/30, А61K31/155, А61K31/4164, А61K31/47, А61P1/02. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / Шнейдер О.Л., Баньков В.И., Журавлев В.П., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. ; заявители и патентообладатели Шнейдер О.Л., Баньков В.И. – № 2007120212/14 ; заявл. 30.05.2007 ; опубл. 10.12.2008, Бюл. № 34.
11. Пат. 2356556 Российская Федерация, МПК⁷ А61K33/00, А61K31/192, А61K47/30, А61P15/00, А61P31/04. Средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров / Елесин А.В., Хонина Т.Г., Колчина А.Ф., Баркова А.С., Шадрина Е.В., Шатрова Н.Г., Кирсанов Ю.А., Шурманова Е.И., Томилова К.Ю., Десяткова Л.В. ; заявитель и патентообладатель Уральская государственная сельскохозяйственная академия. – № 2007143285/15 ; заявл. 21.11.2007 ; опубл. 27.05.2009, Бюл. № 15.
12. Пат. 2370259 Российская Федерация, МПК⁷ А61K31/00, А61K31/04, А61K47/30. Способ лечения заболеваний сосков молочной железы у коров при машинном доении / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Елесин А.В., Баркова А.С., Шадрина Е.В., Шатрова Н.Г., Шурманова Е.И., Кирсанов Ю.А. ; заявитель и патентообладатель Уральская государственная сельскохозяйственная академия. – № 2008104986/13 ; заявл. 11.02.2008 ; опубл. 20.10.2009, Бюл. № 29.
13. Пат. 2383337 Российская Федерация, МПК⁷ А61K31/04, А61P1/02. Средство для местного лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Коллерова М.С., Ларионов Л.П., Григорьев С.С., Хонина Т.Г., Козлов В.В. ; заявитель и патентообладатель Коллерова М.С. – № 2008130566/15 ; заявл. 23.07.2008 ; опубл. 10.03.2010, Бюл. № 7.

14. Пат. 2406693 Российская Федерация, МПК⁷ C01B25/32. Способ получения суспензии гидроксипатита / Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Хонина Т.Г. ; заявитель и патентообладатель Институт химии твердого тела УрО РАН. – № 2008140563/15 ; заявл. 13.10.2008 ; опубл. 20.12.2010, Бюл. № 35.
15. Пат. 2449798 Российская Федерация, МПК⁷ A61K31/695, A61K31/00. Способ лечения гнойно-некротических поражений копытцев у крупного рогатого скота / Елесин А.В., Забродин Е.А., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Барашкин М.И., Пелевина Е.А., Курышева М.В. ; заявитель и патентообладатель Уральская государственная сельскохозяйственная академия. – № 2010153526/15 ; заявл. 27.12.2010 ; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 13.
16. Пат. 2466720 Российская Федерация, МПК⁷ A61K31/00, A61K31/04, A61P31/04. Способ лечения гнойных ран в эксперименте / Бухарин О.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.Б., Хонина Т.Г. ; заявитель и патентообладатель Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2011107059/15 ; заявл. 24.02.2011 ; опубл. 20.11.2012, Бюл. № 32.
17. Пат. 2470640 Российская Федерация, МПК⁷ A61K31/502, A61K31/787, A61K38/20, A61K31/355, A61K33/30, A61K47/30, A61P1/02. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта / Чупахин О.Н., Симбирцев А.С., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Ларионов Л.П., Ронь Г.И., Саркисян Н.Г., Чернышева Н.Д. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2011115075/15 ; заявл. 15.04.2011 ; опубл. 27.12.2012, Бюл. № 36.
18. Пат. 2491061 Российская Федерация, МПК⁷ A61K31/17, A61K 31/192, A61K47/24, A61P1/02. Средство для местного лечения заболеваний пародонта / Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г.,

Тосова И.Н., Базарный В.В., Еремина П.А., Жегалина Н.Н., Григорьев С.С., Ваневская Е.А., Шимова М.Е. ; заявители и патентообладатели – авторы. – № 2011149491/15 ; заявл. 05.12.2011 ; опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16.

19. Пат. 2549445 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/29, А61К 31/695, А61К47/30, А61Р1/02. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения / Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Нагаева М.О., Короткова Е.Е. ; заявители и патентообладатели Орлова Е.С., Акмалова Г.М. – № 2014104751/15 ; заявл. 12.02.2014 ; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 12.
20. Пат. 2560686 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/53, А61К36/72, А61К47/30, А61К9/00, А61Р31/32. Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций / Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Григорьев С.С., Жегалина Н.Н., Светлакова Е.Н., Власова М.И., Шимова М.Е. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза, Уральский государственный медицинский университет. – № 2014100727/15 ; заявл. 09.01.2014 ; опубл. 20.08.2015, Бюл. № 23.
21. Пат. 2558934 Российская Федерация, МПК⁷ А61К8/24, А61К8/25, А61К8/29, А61К8/99, А61Q11/00, А61С13/23. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Желудев С.Е., Чупахин О.Н., Бакуринских А.А., Хонина Т.Г., Иваненко М.В., Шадрина Е.В., Ларионов Л.П., Забокрицкий Н.А., Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза, Уральский государственный медицинский университет. – № 2014119069/15 ; заявл. 12.05.2014 ; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 22.
22. Пат. 2560698 Российская Федерация, МПК⁷ А61К9/10, А61К33/00, А61К31/20, А61К47/48, А61Р17/10. Средство наружной терапии больных акне / Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Хонина Т.Г., Кохан М.М.,

- Евстигнеева Н.П., Полищук А.И., Штанько И.Н., Кузнецов И.Д. ; заявитель и патентообладатель Уральский медико-химический центр. – № 2014133786/15 ; заявл. 15.08.2014; опубл. 20.08.2015, Бюл. № 23.
23. Пат. 2566073 Российская Федерация, МПК⁷ А61К6/00, А61К31/375, А61К33/42, А61К38/39, А61К47/24, А61Р1/01. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Мкртчян А.А., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В. ; заявители и патентообладатели Мкртчян А.А., Ронь Г.И. – № 2014127948 ; заявл. 08.07.2014 ; опубл. 20.10.2015. Бюл. № 29.
24. Пат. 2589902 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/00, А61К31/63, А61К31/65, А61К31/695, А61Р15/00. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шкуратова И.А., Ларченко Е.Ю., Кадочников Д.М., Сивкова У.В., Шилова Е.Н. ; заявители Уральский научно-исследовательский ветеринарный институт, Институт органического синтеза УрО РАН. – № 20015116823 ; заявл. 30.04.2015 ; опубл. 10.07.2016, Бюл. № 19.
25. Пат. 2583945 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/216, А61К 31/4178, А61К47/30, А61Р17/00. Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Чернышева Н.Д., Попова Н.А. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза, Уральский государственный медицинский университет. – № 2015117979/15 ; заявл. 13.05.2015 ; опубл. 10.05.2016, Бюл. № 13.
26. Заявка 2016137923 Российская Федерация, МПК⁷ А61К31/65, А61К47/10, А61К47/38. Способ профилактики маститов у высокопродуктивных коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Тарасенко М.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шкуратова И.А., Безбродова Н.А., Лысова Я.Ю., Ларченко Е.Ю., Иваненко М.В; заявители Уральский

федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН, Институт органического синтеза УрО РАН. – № 2016137923 ; заявл. 22.09.2016 ; опубл. 23.03.18, Бюл. № 9.

27. Воронков, М.Г. Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология, токсикология / М.Г. Воронков, Г.И. Зелчан, Э.Я. Лукевиц. – 2-е изд., перераб. и доп. – Рига : Зинатне, 1978. – 587 с.
28. Воронков, М.Г. Кремний в живой природе / М.Г. Воронков, И.Г. Кузнецов. – Новосибирск : Наука, 1984. – 157 с. – (Человек и окружающая среда).
29. Лукевиц, Э.Я. Биологическая активность соединений кремния: указ. лит., 1976-1982 гг. / Э.Я. Лукевиц, З.А. Зелме. – Рига : Ин-т орган. синтеза, 1984. – 301 с.
30. Brook, M.A. Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry / M.A. Brook. – New York : Wiley, 2000. – 680 p.
31. Pat. GB712845, C08G77/48, C08G77/60. Process for the production of polycondensation products containing silicon [Electronic resource] / Applicant Farbenfabriken Bayer // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19540804&CC=GB&NR=712845A&KC=A . – (Дата обращения 21.05.2018).
32. Pat. FR2160293 A61K, C07F, C08G. Pharmacologically active, water-soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Gueyne J., Duffaut I. ; applicant Gueyne Jean // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=FR&NR=2160293A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19730629&DB=EPODOC&locale=en_EP . – (Дата обращения 21.05.2018).
33. Pat. GB749958, C07F7/18, C07F7/00. Water-soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Applicant Midland Silicones Ltd. // Espacenet. – URL.: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II>

[=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19560606&CC=GB&NR=749958A&KC=A](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19560606&CC=GB&NR=749958A&KC=A) . – (Дата обращения 21.05.2018).

34. Patent US2811542, C07F7/18. Water soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Speier J.L, Shorr L.M. ; applicant Dow Corning // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19571029&CC=US&NR=2811542A&KC=A . – (Дата обращения 21.05.2018).
35. Гетероцепные высокомолекулярные соединения: сборник научных трудов / под ред. К.А. Андрианова. – Москва : Наука, 1964. – С. 18–23.
36. Андрианов, К.А. Синтез органогликоксисиланов и их конденсация / К.А. Андрианов, Л.М. Хананашвили, А.С. Кочетков // Пластические массы. – 1964. – № 8. – С. 13–16.
37. Кузнецова, В.П. Синтез оксиалкоксисиланов и уретанов на их основе / В.П. Кузнецова, Г.Н. Белоголовина // Журнал общей химии. – 1969. – Т. 39, № 3. – С. 547–549.
38. Pat. EP2062563, A61K8/04, A61K8/19, A61K8/25, A61K 8/34, A61K8/39, A61K8/891, A61Q19/10. Silica composite capsules obtained with water-soluble silane derivative, composition containing the same, and transparent gel-form composition [Electronic resource] / Nagare Y., Watanabe K., Sakamoto K., Takahashi Sh., Hinenno T. ; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090527&CC=EP&NR=2062563A1&KC=A1 . – (Дата обращения 21.05.2018).
39. Pat. JP2008063310, A61K8/04, A61K8/19. Transparent gel cosmetic [Electronic resource] / Ishikawa Y., Watanabe K., Sakamoto K., Takahashi Sh., Hinenno T. ; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. – URL.: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II>

[=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080321&CC=JP&NR=2008063310A&KC=A](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080321&CC=JP&NR=2008063310A&KC=A) . – (Дата обращения 21.05.2018).

40. Pat. JP2009057333, A61K8/03, A61K8/06, A61K8/34, A61K8/44, A61K8/58, A61Q19/00. Cosmetic and method for producing the same [Electronic resource] / Nagarei Y., Watanabe K.; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090319&CC=JP&NR=2009057333A&KC=A. – (Дата обращения 21.05.2018).
41. New Strategy Using Glycol-Modified Silane to Synthesize Monodispersed Mesoporous Silica Spheres Applicable to Colloidal Photonic Crystals / T. Nakamura, H. Yamada, Y. Yamada, A. Gurtanyel, S. Hartmann, N. Hüsing, K. Yano // *Langmuir*. – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 2002–2007.
42. Shchipunov, Y. Regulation of silica morphology by proteins serving as a template for mineralization / Y. Shchipunov, N. Shipunova // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 7–11.
43. Постнова, И.В. Синтез монолитного мезопористого силиката с регулярной структурой (SBA-15) и макропорами в нейтральном водном растворе при комнатной температуре / И.В. Постнова, Li-Jen Chen, Ю.А. Щипунов // *Коллоидный журнал*. – 2013. – Т. 75, № 2. – С. 255–257.
44. Hyperbranched polyglycerol hydrogels prepared through biomimetic mineralization / I. Postnova, V. Silant'ev, M.H. Kim, G.Y. Song, I. Kim, C.S. Ha, Y. Shchipunov // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2013. – Vol. 103. – P. 31– 37.
45. Glycol-modified silanes in the synthesis of mesoscopically organized silica monoliths with hierarchical porosity / D. Brandhuber, V. Torma, C. Raab, H. Peterlik, A. Kulak, N. Hüsing // *Journal of Materials Chemistry*. – 2005. – Vol. 17, № 16. – P. 4262–4271.
46. Silicon-Based Materials: Polyol-modified silanes as precursors for mesostructured silica monoliths / N. Hüsing, D. Brandhuber, V. Torma, C. Raab, H.

Peterlik // *Organosilicon Chemistry VI: From Molecules to Materials*, 2008. – P. 955–961.

47. Шадрина, Е.В. Исследование состава и строения глицеролатов кремния методом масс-спектрометрии / Е.В. Шадрина, И.Н. Ганебных, Т.Г. Хонина // *Фармация и общественное здоровье : материалы ежегод. конф.* – Екатеринбург, 2010. – С. 201–203.
48. Шадрина, Е.В. Исследование состава глицеролатов кремния и структуры гидрогелей на их основе / Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, И.Н. Ганебных // *Актуальные проблемы органического синтеза и анализа : сб. ст.* – Екатеринбург, 2010. – С. 242–250.
49. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрина // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2008. – № 11. – С. 5–9.
50. Расщепление 1,3-диоксо-2-силацикланов и их олигомеров галоидангидридами карбоновых кислот / М.Ф. Шостаковский, А.С. Атавин, Е.П. Вялых, Б.А. Трофимов, Н.И. Голованова // *Известия Академии наук СССР. Сер. Химическая.* – 1966. – № 2. – С. 375–376.
51. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. Сообщение X. Новый метод синтеза циклических эфиров диалкилсиландиолов и ортокремневой кислоты / М.Г. Воронков, В.П. Давыдова, Б.Н. Долгов // *Известия Академии наук СССР. Сер. Химическая.* – 1958. – № 6. – С. 698–701.
52. О реакции диалкил(диэтиламино)силанов с гликолями / К.А. Андрианов, Т.К. Джашиашвили, В.В. Астахин, Г.Н. Шумакова // *Известия Академии наук СССР. Сер. Химическая.* – 1966. – № 11. – С. 2229–2231.
53. О взаимодействии бис(диэтиламино)диалкилсиланов с гликолями / К.А. Андрианов, Т.К. Джашиашвили, В.В. Астахин, Г.Н. Шумакова // *Журнал общей химии.* – 1967. – Т. 37, № 4. – С. 928–930.

54. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. XVII. Циклические простые эфиры диалкилсиландиолов / М.Г. Воронков, Ю.П. Ромадан // Химия гетероциклических соединений. – 1966. – № 6. – С. 879–891.
55. Синтез и исследование водорастворимых полиолатов кремния и гидрогелей на их основе / Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, А.А. Бойко, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, И.Н. Ганебных, М.Г. Первова, О.Н. Чупахин // Материалы XI молодёж. конф. по органической химии, посвящ. 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. – Екатеринбург, 2008. – С. 221–224.
56. Синтез и свойства полиолатов кремния и гидрогелей на их основе : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Шадрина Елена Владимировна. – Екатеринбург, 2011. – 152 с.
57. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. XXIII. Спироциклические эфиры ортокремневой кислоты / М.Г. Воронков, Ю.П. Ромадан, В.А. Пестунович, И.Б. Мажейка // Химия гетероциклических соединений. – 1968. – № 6. – С. 972–975.
58. Sprung, M.M. Reactions of di- and trifunctional methylsilanes with diols, triols, and acyloxyols / M. M. Sprung // Journal of Organic Chemistry. – 1958. – Vol. 23, № 1. – P. 58.
59. Воронков, М.Г. Силоксановая связь / М.Г. Воронков, В.П. Милешкевич, Ю.А. Южелевский. – Новосибирск : Наука, 1976. – 413 с.
60. Stable five- and six-coordinated silicate anions in aqueous solution / S.D. Kinrade, J.W. Del Nin, A.S. Schach, T.A. Sloan, K.L. Wilson, C.T.G. Knight // Science. – 1999. – Vol. 285, № 5433. – P. 1542–1545.
61. Tacke R. Bio-organosilicon chemistry / R. Tacke, H. Linoh // Chemistry of Organic Silicon Compounds. – 1989. – Vol. 1, Ch. 19. – P. 1143–1206.
62. Tacke R. Chirality in bioorganosilicon chemistry / R. Tacke, S.A. Wagner // Chemistry of Organic Silicon Compounds. – 1998. – Vol. 1, Ch.41. – P. 2363–2400.

63. Pat. WO9610575, C07F7/18. Biologically active silicon compounds and their therapeutic and cosmetic applications [Electronic resource] / Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. ; applicants Exsymol S., Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19960411&CC=WO&NR=9610575A1&KC=A1 . – (Дата обращения 21.05.2018).
64. Pat. WO9610574, C07F7/08. Method for preparing concentrated biologically active silicon compounds [Electronic resource] / Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. ; applicants Exsymol S., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. // Espacenet. – URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19960411&CC=WO&NR=9610574A1&KC=A1 . – (Дата обращения 21.05.2018).
65. Результаты клинического применения кремнийорганического соединения мивал при различных формах облысения / Н.П. Кузнецова, А.Т. Платонова, А.И. Каткевич, Е.В. Бахарева, Л.И. Галченко, Т.Б. Величанская, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IV Б группы: материалы Второго Всесоюз. симп. – Иркутск, 1977. – С. 125–130.
66. Бахарева, Е.В. Влияние мивала на тканевую проницаемость / Е.В. Бахарева, И.Г. Кузнецов, А.Т. Платонова, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IV Б группы: материалы Второго Всесоюз. симп. – Иркутск, 1977. – С. 146–150.
67. Voronkov, M.G. Silicon in biology and medicine / M.G. Voronkov // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 10. – P.265–273.
68. Пат. 2096412 Российская Федерация, МПК⁷ C07F7/10. Способ получения 1-(хлорметил)силатрана / Барышок В.П., Воронков М.Г., Жунь В.И., Курбатов Е.В., Устинова О.Л., Чернышев Е.А. ; заявитель и

патентообладатель Иркутский институт органической химии СО РАН. – № 5064809/04 ; заявл. 09.10.1992 ; опубл. 20.11.1997, Бюл. №. 11.

69. Влияние силатранов на заживление экспериментальных ран / Л.А. Мансурова, А.Т. Платонова, И.Г. Кузнецов, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IV Б группы: материалы Первого Всесоюз. симп. – Иркутск, 1975. – С. 28.
70. Динамика лейкоцитов и эритроцитов в процессе регенерации ран при лечении силатранами / Л.А. Мансурова, И.Г. Кузнецов, А.Т. Платонова, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IV Б группы: материалы Второго Всесоюз. симп. – Иркутск, 1977. – С. 131–135.
71. Митотическая активность гепатоцитов регенерирующей печени крыс при введении мигутена / В.Ф. Кононенко, О.И. Минкина, Л.Т. Москвитина, А.Т. Платонова, И.Г. Кузнецов, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IV Б группы : материалы Второго Всесоюз. симп. – Иркутск, 1977. – С. 110–112.
72. Воронков, М.Г. Методы получения химических реактивов и препаратов / М.Г. Воронков, Г.И. Зельчан. – Москва, 1966. – Вып. 14. – С.159–160.
73. Pat. FR5201M, A61K31/19, A61K31/38, A61K31/715. Compostion therapeutique a base de monomethyltrisilanol orthohydroxybenzoate d sodium et d'acide parahydroxycinnamique [Electronic resource] / Duffaut M.I. // Espacenet. – URL.:
https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19670626&CC=FR&NR=5201M&KC=M . – (Дата обращения 21.05.2018).
74. Pat. FR1069M, A61K31/43, A61K31/695, A61K33/18, A61K47/24. Complexe organo-silicique [Electronic resource] / Gueyne C.H.J., Duffaut M.I. // Espacenet. URL.:
<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II>

[=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=&CC=FR&NR=1069M&KC=M](#). – (Дата обращения 21.05.2018).

75. Gueyne, J. Absorption cutanée du salicylate de potassium sous forme de complexe organosilicié / J. Gueyne, N. Duffaut, R. Quilichini // *Thérapie*. – 1962. – Vol. 17, № 4. – P. 549–557.
76. Kanski, J.J. Intravitreal silicone injection in retinal detachment / J.J. Kanski, R. Daniel // *British Journal of Ophthalmology*. – 1973. – Vol. 57, № 8. – P. 542–545.
77. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T.G. Khonina, A.P. Safronov, E.V. Shadrina, M.V. Ivanenko, A.I. Suvorova, O.N. Chupakhin // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2012. – Vol. 365, № 1. – P. 81–89.
78. Features of silicon– and titanium–polyethylene glycol precursors in sol–gel synthesis of new hydrogels / T.G. Khonina, A.P. Safronov, M.V. Ivanenko, E.V. Shadrina, O.N. Chupakhin // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2015. – Vol. 3, № 27. – P. 5490–5500.
79. Платэ, Н.А. Основы химии и технологии мономеров : учеб. пособие / Н.А. Платэ, Е.В. Сливинский. – Москва : Наука / Интерпериодика, 2002. – 696 с.
80. Хананашвили, Л.М. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимеров / Л.М. Хананашвили. – Москва : Химия, 1998. – 528 с. – (Для высшей школы).
81. Андрианов, К.А. Кремнийорганические соединения / К.А. Андрианов. – Москва : Госхимиздат, 1955. – 520 с.
82. Математическое моделирование химико-технологических процессов : уч. пособие / Н.В. Ушева, О.Е. Мойзес, О.Е. Митянина, Е.А. Кузьменко. – Томск : Томский политехнический университет, 2014 – 140 с.
83. Яблонский, Г.С. Кинетические модели каталитических реакций / Г.С. Яблонский, В.И. Быков, А.И. Горбань ; отв. ред. А. А. Иванов. – Новосибирск : Наука, 1983. – 254 с.

84. Бесков, В.С. Моделирование каталитических процессов и реакторов / В.С. Бесков, К.В. Флор. – Москва : Химия, 1991. – 252 с.
85. Киперман, С.Л. Основы химической кинетики в гетерогенном катализе / С.Л. Киперман. – Москва : Химия, 1979. – 349 с.
86. Marshall, E.M. Computational Fluid Mixing / E.M. Marshall, A. Bakker. – Lebanon : Fluent Inc, 2003. – 154 p.
87. Finlayson, B.A. Introduction to Chemical Engineering Computing / B.A. Finlayson. – New York : John Wiley & Sons, 2006. – 339 p.
88. Ansorge, R. Mathematical Models of Fluid Dynamics: Modelling, Theory, Basic Numerical Facts – An Introduction / R. Ansorge, T. Sonar. – Weinheim : WILEY-VCH GmbH & Co.KGaA, 2003. – 187 p.
89. Yeoh, J.H. Computational Techniques for Multi-phase Flows / J.H. Yeoh, J. Tu. – Oxford : Butterworth-Heinemann, 2010. – 644 p.
90. Ranade, V.V. Computational Flow Modeling for Chemical Reactor Engineering / V.V. Ranade. – San Diego : Academic Press, 2002. – 452 p.
91. Manninen, M. On the Mixture Model for Multiphase Flow / M. Manninen, V. Taivassalo. – Espoo : Technical Research Center of Finland, VTT Publications, 1996. – 67 p.
92. Jacobsen, H.A. Chemical Reactor Modeling: Multiphase Reactive Flows / H. A. Jacobsen. – Berlin : Springer, 2008. – 1244 p.
93. Wilcox, D.C. Turbulence Modeling for CFD / D.C. Wilcox. – San Diego : DCW Industries, 2006. – 552 p.
94. Cebeci, T. Turbulence Models and Their Applications / T. Cebeci. – Long Beach : Horizons Publishing, 2004. – 118 p.
95. Авраменко, М. И. О k – ε модели турбулентности / М. И. Авраменко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Снежинск : РФЯЦ ВНИИТФ, 2010. – 117 с.
96. Rahimi, M. Experimental and CFD investigation on mixing by a jet in a semi-industrial stirred tank / M. Rahimi, A. Parvareh // Chemical Engineering Journal. – 2005. – Vol. 115, № 1–2. – P. 85–92.

97. Сарбатова, Н.Ю. Процессы и аппараты пищевых производств : учеб.-метод. пособ. / Н.Ю. Сабатова, О.В. Сычева, Е.Э. Епимахова. – Ставрополь : Аргус, 2007. – 48 с.
98. Багирова, В.Л. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму / В.Л. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Кулинченко // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
99. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения РФ. – XIII-е изд. – Москва, 2015. – Т. 2. – URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2_html/HTML/#72. – (Дата обращения: 21.05.2018).
100. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и способы его усиления / Е.Г. Кузнецова, В.А. Рыжикова, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 152–162.
101. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрин. // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – № 11. – С. 5–9.
102. Технологические аспекты производства субстанций кремнийсодержащих производных полиолов / А.А. Бойко, С.В. Морданов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Органический синтез, химия и технология: материалы всерос. конф. – Екатеринбург. – 2012. – С. У6.
103. Marshall, E.M. Computational Fluid Mixing / E.M. Marshall, A. Bakker // Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice. –Wiley, 2004. – P. 257–343.
104. Морданов, С.В. Методика определения полезной мощности привода механического перемешивающего устройства / С.В. Морданов, С.Н. Сыромятников, А.П. Хомяков // Информационная школа молодого ученого : сб. науч. тр. – Екатеринбург, 2011. – С. 228–237.

105. Оптимизация опытно-промышленной технологии производства субстанций кремнийсодержащих производных полиолов / А.А. Бойко, С.В. Морданов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 2. – С. 10–15.
106. Синтез и исследование водорастворимых полиолатов кремния и гидрогелей на их основе / Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, А.А. Бойко, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, И.Н. Ганебных, М.Г. Первова, О.Н. Чупахин // Материалы XI молодёж. конф. по органической химии, посвящ. 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского. – Екатеринбург, 2008. – С. 221–224.
107. Применение методов и средств вычислительной гидродинамики в процессе оптимизации синтеза глицеролатов кремния / А.А. Бойко, С.В. Морданов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Биомедицина, материалы и технологии XXI века : тез. докл. I междунар. shk.-конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Казань. – 2015. – С. 338.
108. Производство субстанции лекарственного препарата «Силативит». Опытнo-промышленный регламент ОПР-04739512-01-13.
109. Исследования по стандартизации фармацевтической субстанции диметилглицеролатов кремния / А.А. Бойко, Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – № 8. – С. 13-17.
110. Лавренов, В.К. Полная энциклопедия лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.К. Лавренова – Москва : Сталкер, 2008. – 416 с.
111. Пат. 2415144 Российская Федерация, МПК⁷ C07F7/18, A61K47/24. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармацевтическая композиция на его основе / Бурда В.Д., Бойко А.А., Волков А.А., Иваненко М.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шадрина Е.В. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН, Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства

по здравоохранению и социальному развитию. – № 2009102553/04 ;
заявл. 26.01.2009 ; опубл. 27.03.2011, Бюл. № 9.

112. Пат. 2604128 Российская Федерация, МПК⁷ А61К6/00, А61К31/155, А61К36/28, А61К47/30. Препарат для лечения пародонтита / Руманова А.И., Брагин А.В., Козлов Л.Б., Ронь Г.И., Нагаева М.О., Бойко А.А., Шадрина Е.В., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Куман О.А., Хохряков В.С., Буторин И.Ф. ; заявитель и патентообладатель Тюменский государственный медицинский университет. – № 2015150607/15 ; заявл. 25.11.15 ; опубл. 10.12.2016, Бюл. № 34.
113. Пат. 2607661 Российская Федерация, МПК⁷ А61К9/02, А61К31/407, А61К31/137, А61Р29/00. Ректальные суппозитории, обладающие болеутоляющим действием / Зырянова И.Г., Ларионов Л.П., Бойко А.А., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Иваненко М.В., Куклине Е.С., Маханек А.А. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза УрО РАН, Уральский государственный медицинский университет. – № 2015151340 ; заявл. 30.11.15 ; опубл. 10.01.17, Бюл. № 1.
114. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. 2. ОФС.1.4.1.0013.15 [Электронный ресурс]. – Москва : МЗ РФ, 2015. – URL.:
http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2_html/HTML/#90. – (Дата обращения: 21.05.2018).
115. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 648 с.
116. Пат. 2489158 Российская Федерация, МПК⁷ А61К36/00, А61Р15/00. Средство для профилактики эндометритов у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Стуков А.Н., Хонина Т.Г., Ларченко Е.Ю., Бойко А.А., Курочкина Н.Г., Серебрицкий П.Н. ; заявитель и патентообладатель Уральская государственная сельскохозяйственная

академия. – № 2011126462/15 ; заявл. 27.06.2011 ; опубли. 10.08.2013, Бюл. №22.

117. Беллами, Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / пер. с англ. В. М. Акимова [и др.] ; под ред. [и с предисл.] Ю. А. Пентина. – [2-е изд., перераб. и расшир.]. – Москва : Изд-во иностр. лит., 1963. – 590 с.
118. Кросс, А. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию / пер. с англ. Ю. А. Пентина. – Москва : Изд-во иностр. лит., 1961. – 111 с.
119. Физические методы в химии гетероциклических соединений / под ред. А. Р. Катрицкого ; пер. с англ. Э. Р. Захса [и др.] ; под ред. Л. С. Эфроса. – Москва ; Ленинград : Химия [Ленингр. отд-ние], 1966. - 658 с
120. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова [и др.]. – Москва : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
121. Features of silicon– and titanium–polyethylene glycol precursors in sol–gel synthesis of new hydrogels for medical application / T. G. Khonina, M. V. Ivanenko, E. V. Shadrina, O. N.Chupakhin, A. P. Safronov // Journal of Materials Chemistry B. – 2015. – Vol. 3, № 27. – P. 1–11.
122. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T.G. Khonina, A.P. Safronov, E. V. Shadrina, M.V. Ivanenko, A.I. Suvorova, O.N. Chupakhin // Journal of Colloid and Interface Science. – 2012. – Vol. 365, № 1. – P. 81–89.