

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Пермь – 2019

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, старший научный сотрудник **Хонина Татьяна Григорьевна**

Научный консультант:

кандидат технических наук **Артемьев Григорий Андреевич**

Официальные оппоненты:

Огай Марина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, профессор кафедры.

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармации и химии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

Защита диссертации состоится «24» сентября 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (614070, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46) и на сайте (<http://www.pfa.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.* Развитие фармацевтической промышленности напрямую связано с созданием, внедрением в производство и 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 кремнийсодержащий глицерогидрогель «Силативит», полученный золь-гель методом из глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. Также были разработаны и успешно апробированы жидкие и мягкие лекарственные формы на основе глицеролатов кремния различной функциональности в качестве средств для местного применения в медицинской и ветеринарной практике.

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 опытно-промышленной технологии производства субстанции 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.

*Автор выражает благодарность академику О.Н. Чупахину за консультации, постоянный интерес и помощь при выполнении данной работы.

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 $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ 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 принимал непосредственное участие в обсуждении и

формулировке результатов, формулировке выводов по теме диссертации и написании научных статей и патентных заявок.

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 молодежной 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).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 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 сельско-хозяйственной академии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение – обоснована актуальность темы диссертации, выбраны объекты и цели работы, определены основные задачи и практическая значимость.

Глава 1. Современное состояние разработок в области создания промышленных технологий производства субстанций глицеролатов кремния. Применение глицеролатов кремния в жидких и мягких лекарственных формах

В литературном обзоре дано описание основ синтеза и особенностей промышленной технологии производства глицеролатов кремния. Отдельные разделы посвящены методам моделирования гетерофазных процессов переэтерификации, методам анализа и стандартизации глицеролатов кремния, а также описанию современного состояния разработок в области создания биологически активных основ мягких и жидких лекарственных форм. Дано описание состава, структуры, а также золь-гель процесса получения препарата «Силативит», образующегося из субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, выступающего в качестве прекурсора в золь-гель процессе.

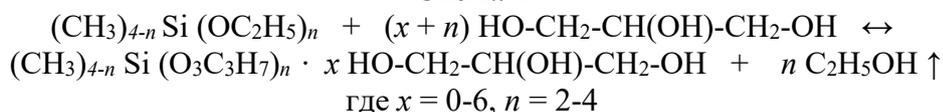
Особое внимание уделено аспектам оптимизации химико-технологических систем, а также вопросам перспективы привлечения методов и средств вычислительной гидродинамики для целей и задач оптимизации процессов органического синтеза.

На основании анализа литературных данных сформулированы цель и задачи диссертационной работы.

Глава 2. Экспериментальная часть

В данной главе дано описание соответствующих подходов и методик проведения экспериментальных и опытно-конструкторских работ при создании опытно-промышленной технологии производства глицеролатов кремния. Синтез глицеролатов кремния проводили реакцией переэтерификации исходных (метил)алкоксисиланов глицерином в избытке глицерина без катализатора или в присутствии катализаторов (схема 1).

Схема 1



Полученные с количественными выходами глицеролаты кремния в избытке глицерина представляли собой хорошо растворимые в воде субстанции различной вязкости. Синтезированные субстанции были стандартизированы по всем требуемым показателям в соответствии с действующими регуляторными требованиями к стандартизации фармацевтическим субстанций, получаемых методами химического синтеза. Для стандартизации субстанций применялись методы ИК-спектроскопии, атомно-эмиссионной спектрофотометрии, денситометрии, вискозиметрии, рефрактометрии, потенциометрии, качественные химические реакции.

Эксперименты на лабораторных животных по апробации фармацевтических композиций на основе глицеролатов кремния выполнялись с соблюдением этических принципов и в соответствии с Директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. Европейского парламента и Совета по охране животных, используемых в научных целях. Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ STATISTICA 6.0.

Глава 3. Разработка опытно-промышленной технологии производства субстанций глицеролатов кремния

В рамках данной главы представлены результаты собственных исследований по разработке опытно-промышленной технологии процесса получения субстанций глицеролатов кремния различной функциональности. В качестве модельной субстанции предложены глицеролаты кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, которые являются основным компонентом лекарственного препарата «Силативит».

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. Данная реакция протекает в избытке глицерина по следующей схеме:

Схема 2



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 °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 ($\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_4$ и $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$).

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

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

Для определения оптимального избытка глицерина проводили серию синтезов в различном избытке глицерина. С использованием метода масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией осуществляли оценку состава полученных глицеролатов кремния. Масс-спектры представлены на рис. 1

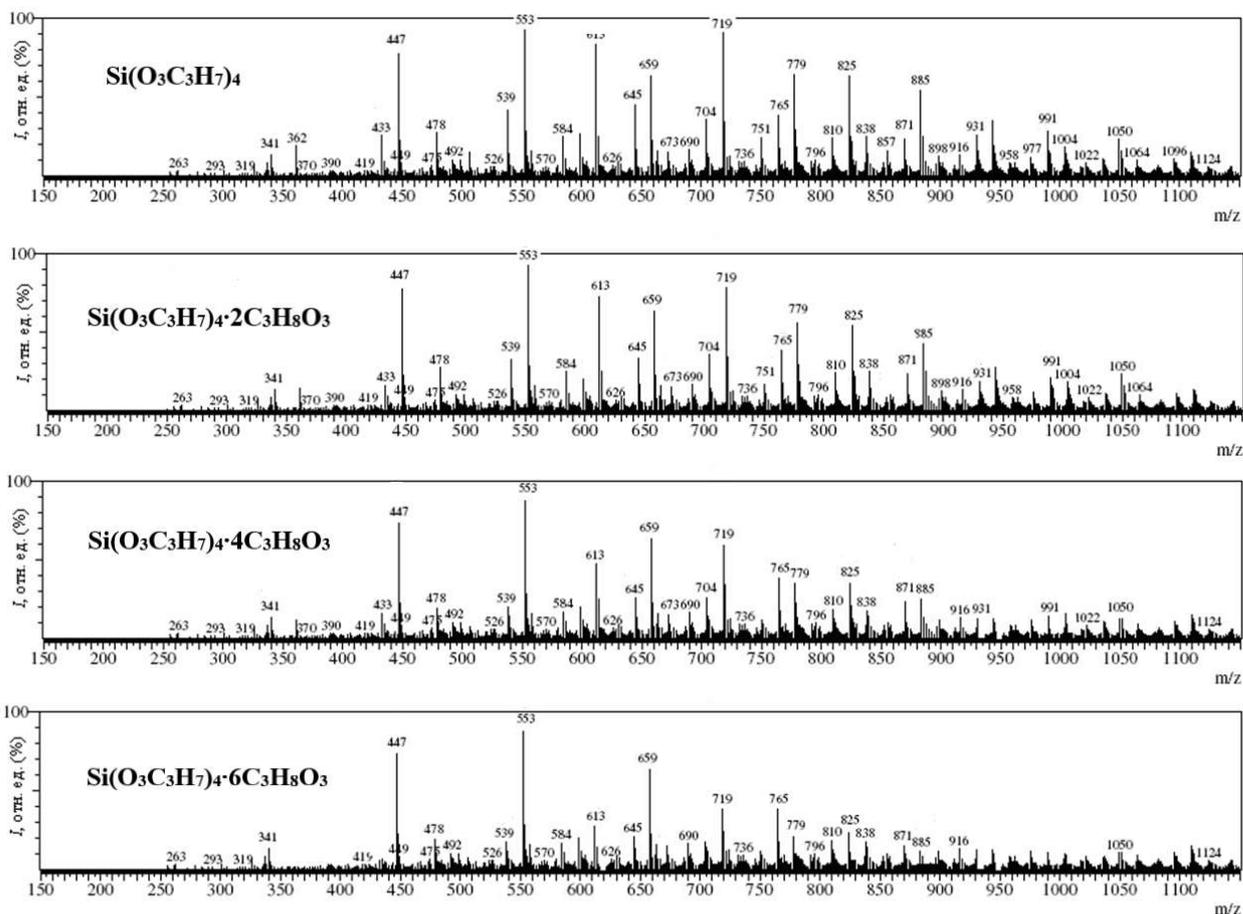


Рисунок 1 – Масс-спектры глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, синтезированных в различном избытке глицерина

Полученные результаты позволили сделать вывод о целесообразности использования в синтезе 4-мольного избытка глицерина. Меньшее количество глицерина приводит к образованию 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.

Для выбора катализатора была 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 $Ti(C_4H_9O)_4$, соляная кислота HCl). Глицеролаты титана были исследованы впервые. Эффективность применения катализатора оценивали по сокращению времени проведения синтеза, выраженному в увеличении скорости образования этилового спирта (табл. 1). Оценивали влияние катализатора на чистоту побочного продукта реакции – этилового спирта.

Таблица 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
C_2H_5ONa	2,8
$Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3$	4,3
$Ti(C_4H_9O)_4$	5,0
HCl	5,5

По результатам проведенных опытов было установлено, что оптимальными катализаторами для проведения реакции переэтерификации исходного силана полиолом является тетрабутоксидан $Ti(C_4H_9O)_4$ и глицеролаты титана $Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3$ (табл. 2).

Таблица 2 – Состав отгона при синтезе глицеролатов кремния $Si(O_3C_3H_7)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ при использовании различных катализаторов

Катализатор	Состав летучих продуктов синтеза глицеролатов, %					
	C_2H_5OH	C_4H_9OH	$Si(C_2H_5O)_4$	Примесь №1	Примесь №2	Иные примеси
без катализатора	97,476	-	2,400	0,024	0,034	0,066
$Ti(C_4H_9O)_4$	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 – $HO-Si(C_2H_5O)_3$

Иные примеси – $CH_3COOC_2H_5$ (этилацетат), $CH_3CH(C_2H_5O)_2$ (диэтилацеталь уксусного альдегида), $CH_2CHCH(C_2H_5O)_2$ (диэтилацеталь пропеналя), силоксановые соединения.

Таблица 3 – Трудозатраты при получении на 1 кг глицеролатов кремния $Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot 6C_3H_8O_3$ (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 объема 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).

Проводили шесть различных опытно-промышленных синтезов в трёх повторениях каждый. Общим для всех синтезов являлось одинаковое мольное (1 моль $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ / 8 моль $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$) и массовое (1,96 кг $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ / 6,73 кг $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$) соотношение исходных компонентов, температура реакционной массы 110 ± 2 °С и использование катализатора реакции переэтерификации тетрабутоксититана $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ в мольном соотношении 0,06 моль $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ / 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 – 240 об/мин была обусловлена тем, что при этой скорости достигалось полное и равномерное диспергирование исходных жидких реагентов – тетраэтоксисилана и глицерина. Верхняя выбранная граница скорости вращения вала 400 об/мин была 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 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ 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 вращения 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, остаток этилового спирта удаляли на тонкоплёночном испарителе и к полученной субстанции добавляли расчетное количество 2-х молей глицерина.

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

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

По результатам проведения экспериментальных опытно-промышленных синтезов глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ установлено, что применительно к рассматриваемому синтезу, использование якорного типа перемешивающего устройства взамен пропеллера позволяет сократить общее время проведения процесса с 42 до 8 часов, а в пересчете на получение 1 кг глицеролатов кремния – с 12 до 2 часов (табл. 4 и табл. 5).

Таблица 4 – Время проведения синтеза глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, 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 5 – Трудозатраты при получении на 1 кг глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (опытно-промышленное производство)

Параметр	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.

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/м³, вязкостью $7 \cdot 10^{-4}$ Па·с) и глицерина (плотностью 1260 кг/м³, вязкостью 0,945 Па·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. 2.

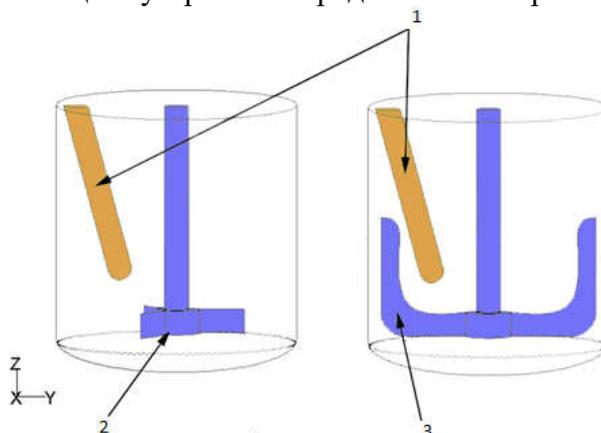


Рисунок 2 – Геометрическая модель реактора “Minipilot 10”

1 – гильза термопары; 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 легколетучего продукта 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. исключить необходимость 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, полученном в результате обработки данных с использованием программного обеспечения ANSYS FLUENT, показаны линии течения реакционной массы при скорости вращения вала перемешивающего устройства в 240 об/мин. На модельных рисунках отчетливо видна та область реактора, где смешение компонентов осуществляется наиболее интенсивно.

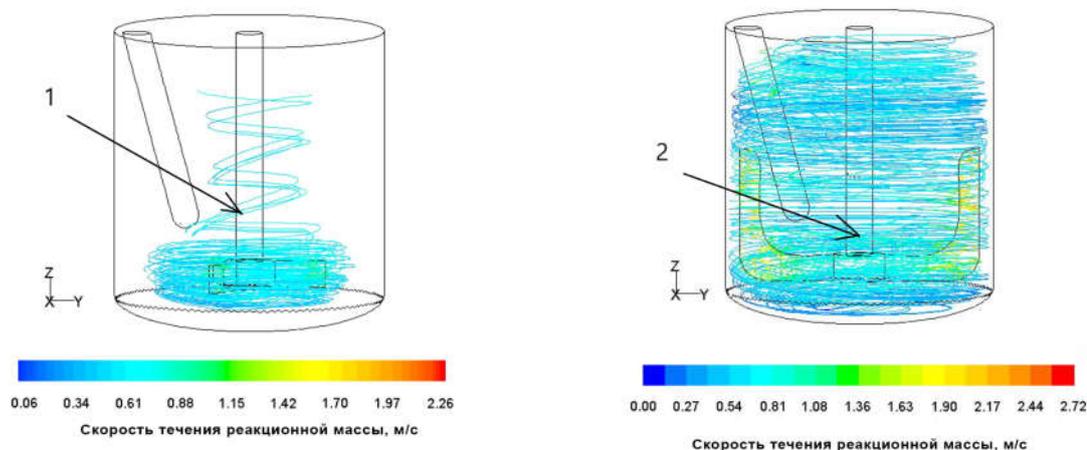


Рисунок 3 – Линии течения реакционной массы в реакторе при скорости 240 об/мин
1 – пропеллерная мешалка; 2 – якорная мешалка

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. 4 и 5 представлена динамика снижения неусредненности плотности реакционной массы в аппаратах с пропеллерной и якорной мешалками при скорости вращения 240 об/мин.

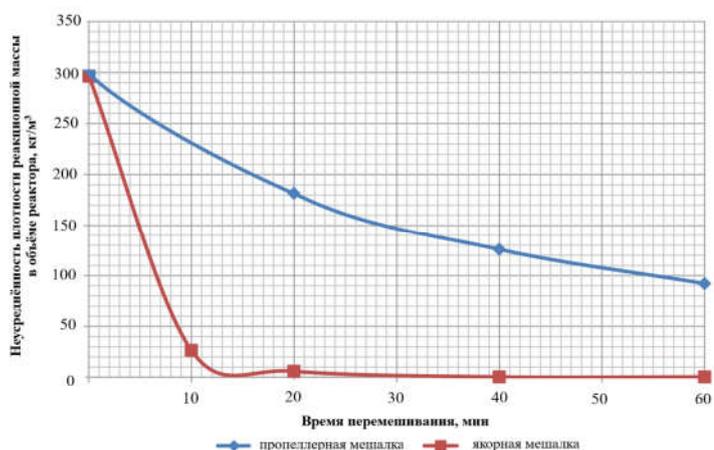


Рисунок 4 – Динамика снижения расчетной неусреднённости плотности реакционной массы при скорости 240 об/мин

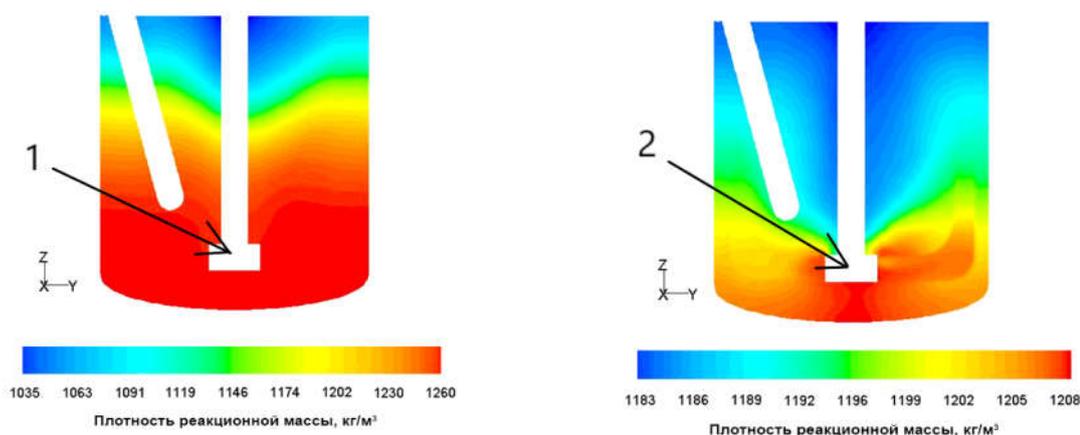


Рисунок 5 – Изменение максимального различия плотностей в объеме перемешивания при скорости 240 об/мин

1 – пропеллерная мешалка ($\Delta\rho \approx 180 \text{ кг/м}^3$); 2 – якорная мешалка ($\Delta\rho \approx 6 \text{ кг/м}^3$).

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. 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 субстанции глицеролатов кремния различной функциональности.

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

Технологическая схема опытно-промышленного производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ включает в себя стадии подготовки производства, подготовки сырья, синтеза глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, удаления остаточного этилового спирта из глицеролатов кремния, внесения 2 молей глицерина к полученному продукту, а также стадию фасовки, упаковки и маркировки готовой субстанции (рис. 6 и 7).

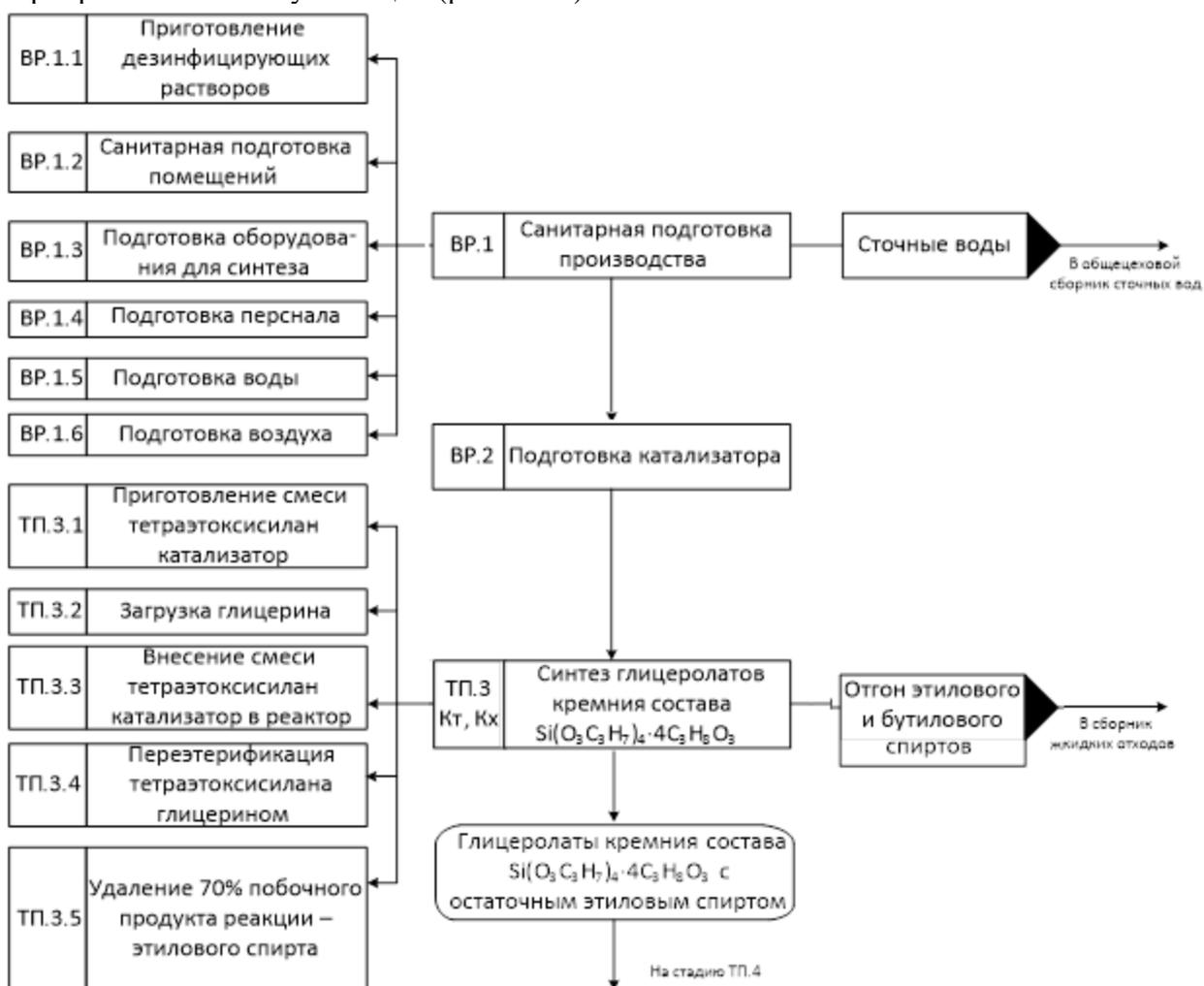


Рисунок 6 – Технологическая блок-схема производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии ВР.1 – ТП.3)

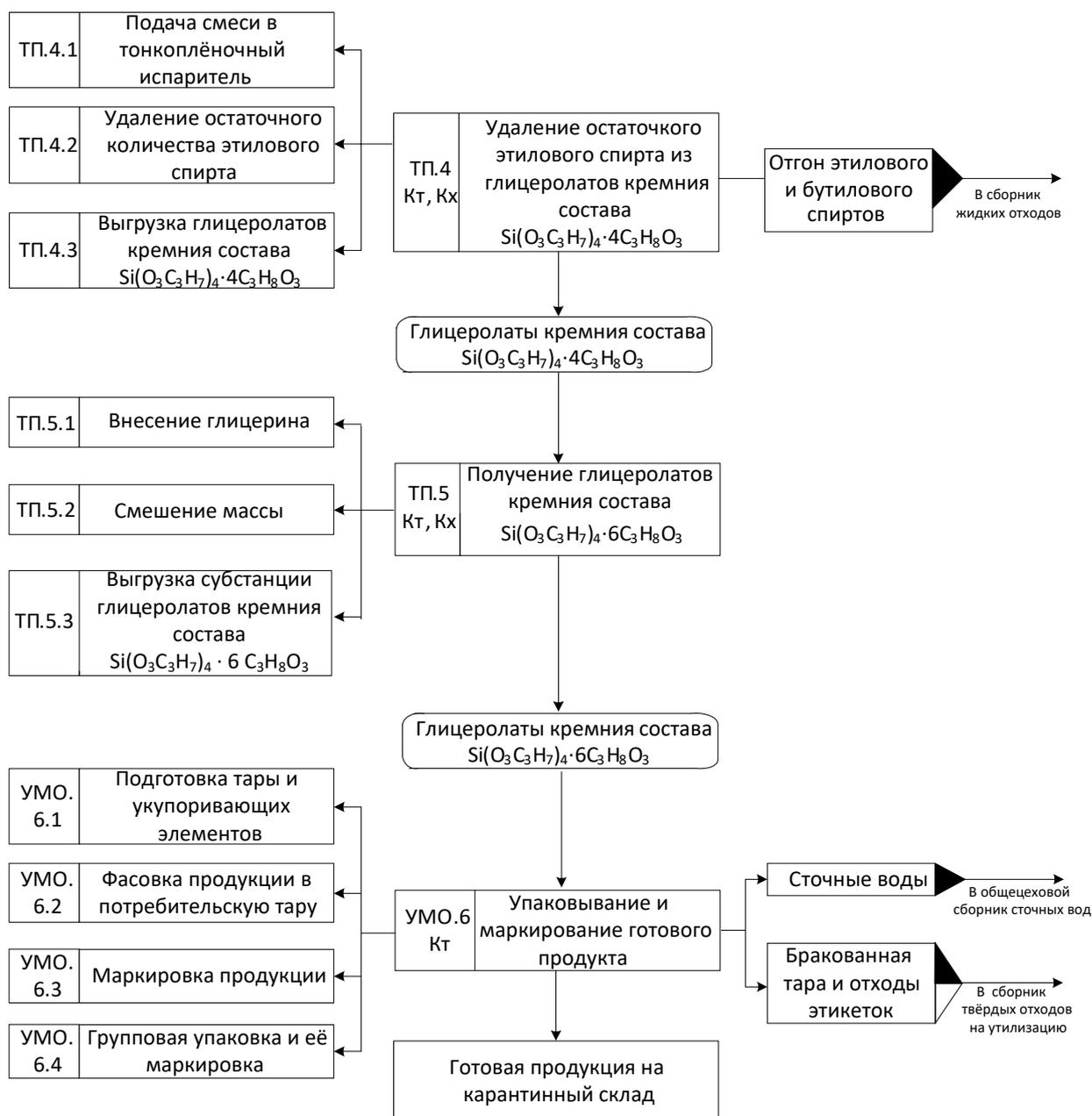


Рисунок 7 – Технологическая схема производства субстанции глицератов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии ТП.4 – УМО.6)

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

Контроль качества полупродукта глицератов 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 $\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_4$.

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

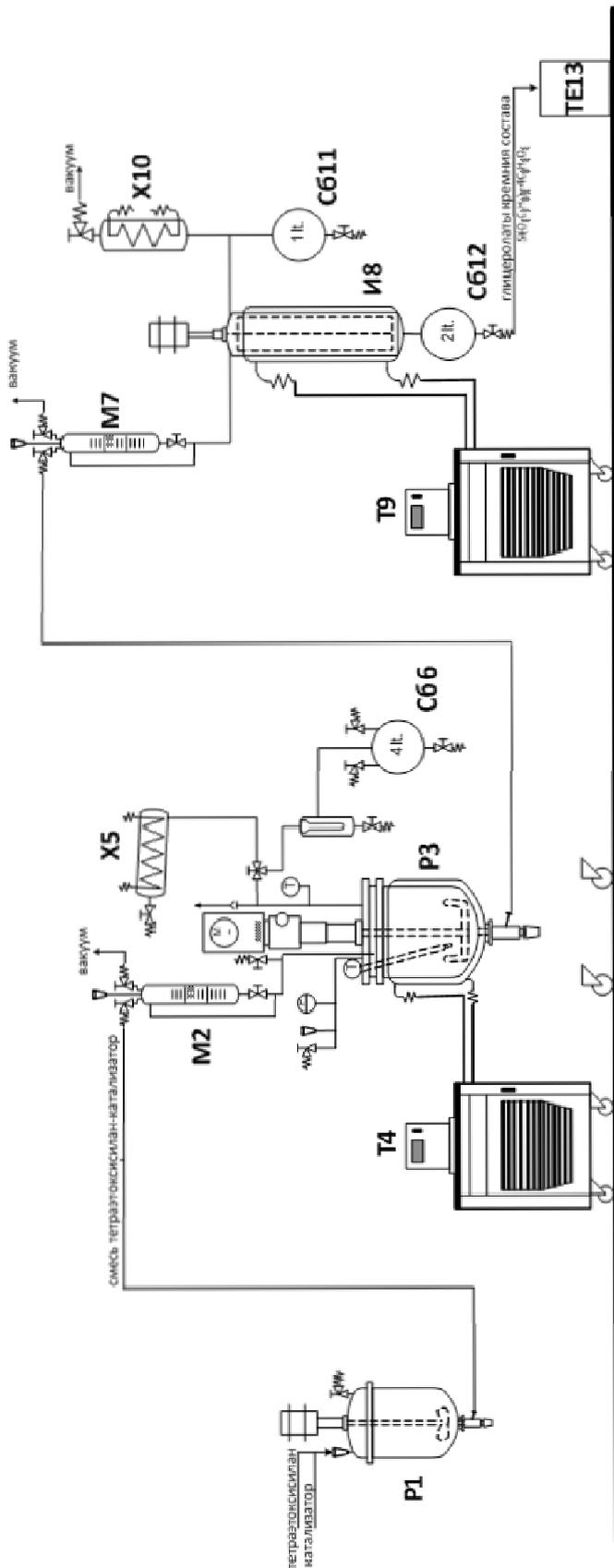
В результате проведённой работы удалось оптимизировать количество технологических стадий, за счёт правильного подбора оборудования удалось сократить время проведения стадий синтеза и удаления образующегося в ходе реакции этилового

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.



ТП. 3 Синтез глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_2\text{H}_5)_4 \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$

ТП. 3.1 Приготовление смеси тетраэтоксисилан - катализатор

ТП. 3.2 Загрузка глицерина в реактор

ТП. 3.3 Внесение смеси тетраэтоксисилан-катализатор в реактор

ТП. 3.4 Перезертификация тетраэтоксисилана глицерином

ТП. 3.5 Удаление 70% теоретического объема побочного продукта реакции – этилового спирта

ТП. 4 Удаление остаточного этилового спирта из глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_2\text{H}_5)_4 \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$

ТП.4.1 Подача смеси в тонкоплёночный испаритель

ТП.4.2 Удаление остаточного количества этилового спирта

ТП.4.3 Выгрузка глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_2\text{H}_7)_4 \cdot 4\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$

Р1 – реактор-смеситель

М2 – мерник смеси тетраэтоксисилан-катализатор

Р3 – реактор синтеза глицерлатов кремния

Т4, Т9 – термостат циркуляционный

Х5, Х10 – холодильник-конденсатор

С66 – мерник отгона

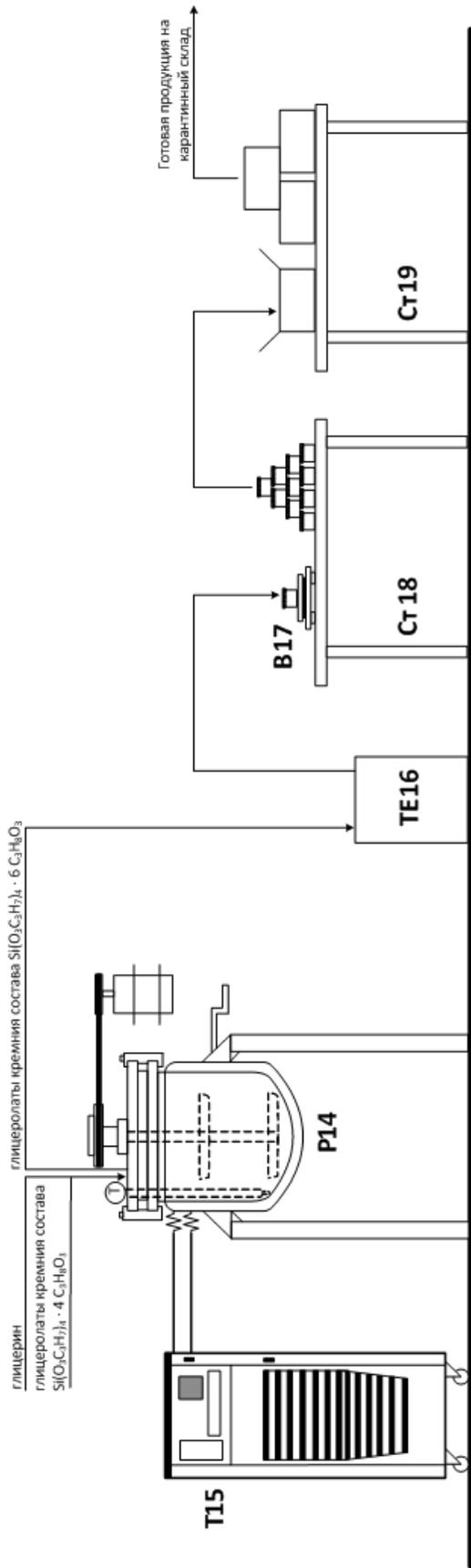
М7 – мерник глицеролатов кремния с остаточным этиловым спиртом

И8 – тонкоплёночный испаритель

С612 – сборник готового продукта

ТЕ13 – технологическая ёмкость

Рисунок 8 – Аппаратурная схема оборудования производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4 \cdot 6\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$ (стадии ТП.1 – ТП.4)



ТП. 5 Получение глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

ТП. 5.1 Внесение глицирина

ТП. 5.2 Смешение массы

ТП. 5.3 Выгрузка глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{O}_3\text{C}_3\text{H}_7)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

P14 – реактор-смеситель

ТЕ16 – технологическая ёмкость

Т15 – термостат циркуляционный

В17 – весы

Ст18 – стол фасовочный

Ст19 – стол упаковочный

УМО. 6 Упаковывание и маркирование готового продукта

УМО.6.1 Подготовка тары и укупоривающих элементов

УМО.6.2 Фасовка продукции в потребительскую тару

УМО.6.3 Маркировка продукции

УМО.6.4 Групповая упаковка и её маркировка

Рисунок 9 – Аппаратурная схема оборудования производства субстанции глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ (стадии ТП.5 – УМО.6)

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 Нормативной документации 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 предложен метод атомно-эмиссионной спектрофотометрии (табл. 6).

Таблица 6 – Спецификация субстанции диметилглицеролатов кремния состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

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 плавиковой 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 спектро-	Не более 0,2%

	фотометрии	
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°C	
Срок годности	2 года	

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

Глава 5. Разработка и апробация мягких и жидких лекарственных форм на основе глицеролатов кремния

Совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета и Уральского государственного аграрного университета на основе различных глицеролатов кремния различной функциональности были предложены и апробированы эффективные фармацевтические композиции в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в стоматологии, урологии, проктологии и ветеринарии. В состав разрабатываемых композиций в качестве активных ингредиентов вводили лекарственные вещества, обладающие противомикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим и антисептическим действием.

Предложенные фармацевтические композиции были стабильны, однородны, проявляли высокую терапевтическую эффективность в сравнении со стандартными схемами лечения по соответствующим нозологиям.

Для применения в урологии в качестве местного средства в виде жидкой мягкой лекарственной формы для обследования и лечения совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета был предложен ряд фармацевтических композиций на основе диметилглицеролатов кремния в избытке 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 $0,25 \leq x \leq 0,40$. В качестве активных компонентов композиции содержали лидокаина гидрохлорид (0,50-1,00 масс.%), хлоргексидина биглюконат (0,01-0,05 масс.%), и/или дротаверина гидрохлорид (0,50-1,00 масс.%), и/или ципрофлоксацин (0,10-0,15 масс.%), и/или корнам (0,025-0,05 масс.%). Апробированные средства обладали гораздо более лучшими скользящими, ранозаживляющими и трансмукозными свойствами, чем ныне применяемые в медицинской практике лекарственные препараты.

Исследование скользящих свойств на примере слизистой оболочки мочевого пузыря телёнка (in vitro) показало, что, что относительное значение времени скатывания шарика по слизистой оболочке при угле наклона 25° у диметилглицеролатов кремния в избытке глицерина состава $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot 0,25 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ в 19,5 раз выше, чем у применяемого в практике лекарственного препарата «Катеджель».

В то же время, исследование трансмукозной проницаемости ципрофлоксацина на примере слизистой оболочки мочевого пузыря, показало, что степень трансмукозной проницаемости глицерлатов кремния данного состава через 8 ч. при 37° в 1,7 раз выше, чем при использовании ДМСО.

Для лечения пародонтита в стоматологической практике совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета была предложена фармацевтическая композиция в виде мягкой лекарственной формы на основе кремнийорганического глицерогидрогеля $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, содержащая в качестве активных компонентов сухой экстракт травы эхинацеи узколистной (*Echinacea angustifolia*) – (4,0 масс. %) и хлоргексидин биглюконат (0,05 масс. %). Предложенная композиция обладает высокой регенеративной способностью, иммуномодулирующими свойствами и выраженным дезинфицирующим, антибактериальным, противовирусным и противомикотическим действием, позволяет достичь высокого лечебного эффекта. Транскутанная активность гидрофильной основы препарата позволяет использовать низкие концентрации активных лекарственных добавок, приводит к более глубокому проникновению активных ингредиентов в пораженные ткани.

Для применения в проктологии совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета была предложена фармацевтическая композиция на основе глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ и полиэтиленгликоля ПЭГ-4000 в виде мягкой лекарственной формы - суппозитория. В состав ректальных суппозиториях в качестве активного компонента вводилось соединение нестероидного ряда кеторолак (0,021-0,031 масс.%), дополнительно в составе также использовался аминотриптилин (0,003-0,008 масс.%). Предложенные суппозитории обладали выраженным болеутоляющим эффектом без проявления негативных побочных явлений.

Исследование степени проницаемости 0,3%-ого раствора аминотриптилина через слизистую оболочку прямой кишки свиньи в присутствии глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ показало, что в его присутствии проницаемость слизистой выше проницаемости в присутствии ДМСО более чем в 2 раза.

Для профилактики эндометритов у высокопродуктивных коров совместно со специалистами Уральского государственного аграрного университета была предложена ветеринарная фармацевтическая композиция в виде жидкой лекарственной формы. на основе диметилглицеролатов кремния в избытке глицерина $(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. В качестве дополнительного ранозаживляющего, антимикробного, противовоспалительного компонента был использован растительный сверхкритический CO_2 -экстракт календулы (0,5 масс.%). Предложенное средство предназначено для эффективного лечения и лечения акушерско-гинекологических заболеваний у высокопродуктивных коров, и может быть использовано как на крупных животноводческих комплексах, так и в фермерских и личных хозяйствах.

Таким образом, приведенные примеры свидетельствуют об эффективности и широком спектре возможного использования глицеролатов кремния различной функциональности в медицинской и ветеринарной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

- 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 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, разработана технологическая и аппаратурные схемы производства субстанции, определены контрольные точки промежуточного и готового продукта.

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

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

5. Совместно со специалистами Уральского государственного медицинского университета и Уральского государственного аграрного университете на основе различных глицеролатов кремния предложены и апробированы эффективные фармацевтические композиции в виде мягких и жидких лекарственных форм для применения в урологии, стоматологии, проктологии и ветеринарии.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи, опубликованные в центральной печати:

1. Новые фармацевтические композиции на основе водорастворимого кремнийорганического производного глицерина для предотвращения и устранения типовых патофизиологических процессов при местных лечебно-диагностических манипуляциях в урологии / В.Д. Бурда, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко, А.А. Бойко, В.Н. Журавлёв, С.Г. Валхов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 268-269.
2. Синтез гидрогелей на основе полиолов кремния / Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, В.Д. Бурда // Известия Академии наук. Сер. Химическая. – 2010. – № 1. – С. 76-81.
3. Состав, строения и свойства фармакологически активных диметилглицеролов кремния / Т.Г. Хонина, Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, И.Н. Ганебных, А.А. Бойко, Е.Г. Маточкина, М.И. Кодесс, О.Н. Чупахин // Известия Академии наук. Сер. Химическая. – 2010. – № 12. – С. 2175-2180.
4. 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.
5. Исследования по стандартизации фармацевтической субстанции диметилглицеролов кремния / А.А. Бойко, Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – № 8. – С. 13-17.

Статьи, опубликованные в научных сборниках и периодической печати:

6. Синтез и исследование водорастворимых полиолов 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.

Патенты и заявки:

7. Пат. 2382046 РФ, МПК⁷ C07F7/18, A61K31/695. Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Забокрицкий Н.А., Волков А.А. ; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского. – № 2008133273/04 ; заявл. 13.08.2008 ; опубл. 20.02.2010, Бюл. № 5.
8. Пат. 2415144 РФ, МПК⁷ C07F7/18, A61K47/24. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармакологическая композиция на их основе / Бурда В.Д., Бойко А.А., Волков А.А., Иваненко М.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н. ; заявители и патентообладатели Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского, Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию ; заявл. 26.01.2009 ; опубл. 27.03.2011, Бюл. № 9.
9. Пат. 2604128 РФ, МПК⁷ A61K6/00, A61K31/155, A61K36/28, A61K47/30. 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., Хохлаков В.С., Буторин И.Ф. ; заявитель и патентообладатель Тюменский государственный медицинский университет ; заявл. 25.11.2015 ; опубл. 10.12.2016, Бюл. № 34.

10. Пат. 2607661 РФ, 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 Уральский государственный медицинский университет, Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского ; заявл. 30.11.2015 ; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1.

11. Пат. 2489158 РФ, МПК⁷ А61К 36/00, 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 ; заявл. 27.06.2011 ; опубл. 10.08.2013, Бюл. № 22.

Тезисы докладов:

12. Исследование токсикологических и ранозаживляющих свойств элементорганических гидрогелей и местных фармацевтических композиций на их основе / Л.П. Ларионов, П.В. Сорокин, Н.А. Забокрицкий, Г.Б. Филиппова, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегод. конф. – Екатеринбург. – 2008. – С. 205-207.

13. Разработка новых кремний- и кремнийтитанорганических гидрофильных мазевых основ / Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, П.В. Сорокин, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Н.А. Забокрицкий, Г.Б. Филиппова // Высокие технологии и инновации – российской экономике : тез. докл. науч.-практ. конф. – Екатеринбург. – 2008. – С. 9-10.

14. Новые кремний и кремнийтитансодержащие гидрогели и местные фармацевтические композиции на их основе / Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, П.В. Сорокин, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Н.А. Забокрицкий, Г.Б. Филиппова, О.Н. Чупахин // Медицина и здоровье. Здравоохранение Свердловской области-2008 : тез. докл. Третьей межрегион. специализир. выст.-конф. – Екатеринбург. – 2008. – С. 56-57.

15. The elaboration of new elementorganic hydrogels for pharmaceutical compositions of local and external application / L.P. Larionov, T.G. Khonina, P.V. Sorokin, E.V. Shadrina, A.A. Boyko, N.A. Zabokritsky, G.B. Phillipova, O.N. Chupakhin // The 3-rd China-Russia International Symposium on Pharmacology : materials of symposium. – Harbin. – 2008. – P. 4-5.

16. Разработка технологии получения и стандартизации субстанции кремнийтитанорганического глицерогидрогеля / П.В. Сорокин, Т.Г. Хонина, В.И. Решетников, Л.П. Ларионов, А.А. Бойко, М.В. Иваненко // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегод. конф. – Екатеринбург. – 2009. – С. 158-160.

17. Водорастворимые кремнийорганическое производное глицерина и местные урологические средства на его основе / В.Д. Бурда, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.А. Волков, А.А. Бойко, М.В. Иваненко, О.Н. Чупахин // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегод. конф. – Екатеринбург. – 2009. – С. 21-23.

18. Валидация методики количественного определения кремния в кремнийорганическом препарате «Силативит» / А.А. Бойко, Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Фармация и общественное здоровье : материалы ежегод. конф. – Екатеринбург. – 2009. – С. 86-89.

19. Оптимизация процесса получения кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит» / С.В. Гулина, А.А. Бойко, Т.Г. Хонина // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XIX Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 175-лет. со дня рожд. Д.И. Менделеева. – Екатеринбург. – 2009. – С. 236.

20. Синтез и исследование продуктов взаимодействия диметилдиэтоксисилана с глицерином / Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. XIX Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 175-лет. со дня рожд. Д.И. Менделеева. – Екатеринбург. – 2009. – С. 258-259.

21. Разработка оптимальных технологических параметров процесса получения и стандартизация препарата «Силативит» / А.А. Бойко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Химия

- и медицина. Орхимед-2009 : тез. докл. VII Всерос. конф. с молодёж. науч. шк. – Уфа. – 2009. – С. 31-32.
22. Исследование продуктов взаимодействия диметилдиэтоксисилана с глицерином методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией / И.Н. Ганебных, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Т.Г. Хонина // Масс-спектрометрия и её прикладные проблемы : тез. докл. III Всерос. конф. – Москва. – 2009. – С. 155.
23. Импортозамещающее средство на кремнийорганической гидрофильной основе для лечебно-диагностических манипуляций в урологии / А.А. Бойко, В.Д. Бурда, А.А. Волков, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение : тез. докл. XI Андриановской конф. – Москва, 2010. – С. 135.
24. Технологические аспекты производства субстанций глицеролатов кремния / А.А. Бойко, С.В. Морданов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Органический синтез: химия и технология : тез. докл. Всерос. конф. – Екатеринбург. – 2012. – С. 6.
25. 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. шк.-конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Казань. – 2015. – С. 338.
26. Диметилсилиловые эфиры глицерина для создания жидких лекарственных форм медицинского и ветеринарного назначения / Е.Ю. Ларченко, А.А. Бойко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Биомедицина, материалы и технологии XXI века : тез. докл. I междунар. шк.-конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Казань. – 2015. – С. 120.
27. Silil esters of glycerol for liquid and solid dosage forms creation / E.Yu. Larchenko, A.A. Boyko, T.G. Khonina, M.V. Ryaposova, L.P. Larionov, D.M. Kadochnikov, M.N. Tarasenko, P.M. Serebritsky // Mendeleev Congress on general and applied chemistry. – Ekaterinburg. – 2016. – V. 4. – P. 492.