

И. И. Гильмутдинов, И. М. Гильмутдинов, И. В. Кузнецова,
А. Н. Сабирзянов

ПОЛУЧЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЧАСТИЦ ИБУПРОФЕН-ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ 4000, МЕТИЛПАРАБЕН-ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ 4000 И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ МОРФОЛОГИИ И ДИСПЕРСНОСТИ

Ключевые слова: газонасыщенный раствор, композит, ибупрофен, метилпарабен, полиэтиленгликоль 4000, дисперсность.

В данной работе получены композиционные частицы методом PGSS (Particle from Gas Saturated Solution – частицы, полученные из газонасыщенных растворов) ибупрофен-полиэтиленгликоль 4000 и метилпарабен-полиэтиленгликоль 4000. Композиционные частицы получены в диапазоне давлений 10-30 МПа, температур 40-80 °С и диаметрах канала расширения 200-500 мкм. Исследованы изменения морфологии, дисперсности и среднего размера композиционных частиц в зависимости от температуры и давления насыщения и геометрии канала расширения.

Keywords: gas-saturated solution, composite, ibuprofen, methyl paraben, polyethylene glycol 4000, dispersity.

In this paper we obtain composite particles by PGSS (Particle from Gas Saturated Solution - particles produced from gas-saturated solutions) ibuprofen-polyethylene glycol 4000 and methylparaben-polyethylene glycol 4000. The composite particles obtained in the pressure range of 10-30 MPa, temperature of 40-80 °C and extension channel diameters of 200-500 microns. The changes in the morphology, dispersion and average particle size of the composite depending on the temperature, the saturation pressure and the geometry of the channel extension are investigated.

Введение

Получение микро- и наноразмерных композиционных частиц фармацевтических субстанций в настоящее время является актуальной проблемой современной медицины. В случае применения композиционных частиц появляется возможность управлять временем высвобождения фармацевтической субстанции, увеличивается биодоступность и терапевтический эффект при уменьшении побочного эффекта. Основным требованием получения композиционных частиц является чистота получаемой продукции. Одним из предлагаемых методов для получения композиционных частиц является метод PGSS. Этот метод обеспечивает высокую чистоту получаемых частиц. Также, изменяя термодинамические параметры, геометрию устройства расширения и начальную загрузку компонентов, можно управлять размерами, дисперсностью, морфологией и составом получаемых частиц [1]. Для разработки промышленной технологии и оборудования необходимо исследовать зависимости морфологии и дисперсности композиционных частиц от температуры, давления и геометрии устройства расширения.

Материалы

В настоящей работе в качестве компонентов композиционных частиц использовались:

- Ибупрофен (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота, бесцветный кристаллический ибупрофен представляет собой рацемическую смесь R- и S- энантиомеров чистотой 99 %, CAS по 15687-27-1; [2]
- Метилпарабен – бесцветный кристаллический метилпарабен, 99% CAS по: 99-76-3; [2]
- Полиэтиленгликоль 4000, чистотой 99 %, фирмы Рангас, Испания. CAS по 25322-68-3.

В качестве растворителя использовался диоксид углерода с чистотой 99% (ГОСТ 8050-85).

Экспериментальная часть

В настоящей работе для получения композиционных частиц используется метод PGSS [1]. Частицы получены на установке, созданной на основе экспериментальной установки RESS100 фирмы Thar. Принципиальным отличием этой установки является наличие оригинальной ячейки, изображенной на рис.1.

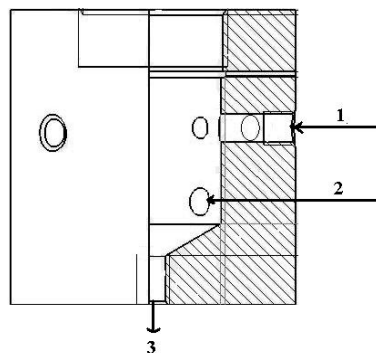


Рис. 1 - Ячейка для получения композиционных частиц: 1 – порт подачи CO₂, 2 – термopapa, 3 – отверстие для отбора раствора

Ячейка изготовлена из нержавеющей стали марки 12X18H10T. Ячейка обладает следующими характеристиками: объем составляет V=110 мл, максимальное давление 40 МПа, максимальная температура 160 °С. Конусообразное дно обеспечивает одновременную подачу всех компонентов в устройство расширения. Методика получения композиционных частиц описана в работе автора [1].

На установке получены композиционные частицы ибупрофен/ПЭГ 4000 и метилпарабен/ПЭГ 4000. Средний размер полученных частиц исследовался с помощью оптического микроскопа Levenhuk 640T. Расчет среднего размера композиционных частиц осуществляется по формуле:

$$d_{\text{ср}} = \frac{\sum_{i=1}^{100} d_i}{100}, \text{ мкм}$$

где d_i – диаметр одной частицы.

Результаты эксперимента

Исходя из результатов растворимости ибупрофена и метилпарабена в СК CO_2 , и растворимости СК CO_2 в ПЭГ4000, для достижения полного насыщения раствора, компоненты загружались в соотношении 1/4 (ибупрофен/ПЭГ 4000, метилпарабен/ПЭГ 4000).

На рис.2 представлены гистограммы распределения композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 по размерам.

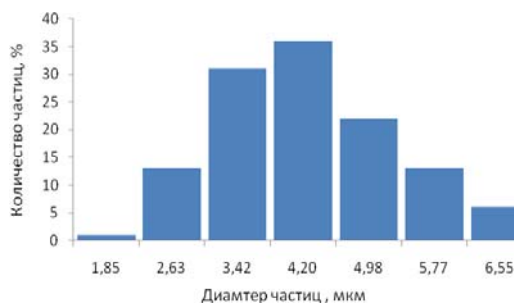


Рис. 2 - Гистограмма распределение композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 по размерам

Из рис. 2 видно, что около 67% частиц имеют размер в диапазоне от 3,4 до 4,2 мкм. Аналогичное распределение наблюдается во всем охваченном диапазоне режимных параметров и геометрии устройства расширения.

Исследование влияния термодинамических параметров и геометрии канала расширения на средний размер композиционных частиц проводились в диапазоне: температур $T_{\text{нас}} = 40 \div 80$ °C, давлений $P_{\text{нас}} = 10 \div 30$ МПа и диаметра канала расширения $D_{\text{к.р.}} = 200 \div 500$ мкм. Результаты исследования представлены в таблице.1.

Из рис. 3.а видно уменьшение среднего размера частиц с увеличением давления. Согласно теории зародышеобразования [2,3] уменьшение среднего размера частиц происходит при увеличении показателя перенасыщения (отношение равновесной концентрации при данной температуре и давлении к реальной концентрации растворенного вещества в растворителе) или переохлаждения (разность между температурой плавления осаждаемого вещества и реальной температурой расплава) в зависимости от природы зародышеобразования и роста частиц. В процессе PGSS полиэти-

ленгликоль 4000 осаждается за счет переохлаждения раствора при дросселировании сверхкритического

Таблица 1 - Влияния термодинамических параметров и геометрии канала расширения на средний размер композиционных частиц

№	$T_{\text{нас}},$ °C	$P_{\text{нас}},$ МПа	$D_{\text{к.р.}}$ мкм	Ср. размер ибупрофен/ ПЭГ 4000, мкм	Ср. размер метилпарабен/ ПЭГ 4000, мкм
1	40	10	250	3,886	4,059
2		15		3,494	3,78
3		20		3,179	3,078
4		25		2,838	2,783
5		30		2,603	2,448
6	40	25	250	2,838	2,783
7	50			2,783	2,862
8	60			2,546	3,189
9	70			2,404	3,616
10	80			2,359	3,723
11	50	25	200	2,345	2,451
12			250	2,783	2,862
13			300	2,926	3,102
14			350	3,334	3,519
15			500	3,533	3,731

На рис.3 показано влияние термодинамических параметров и геометрии канала расширения на средний размер частиц

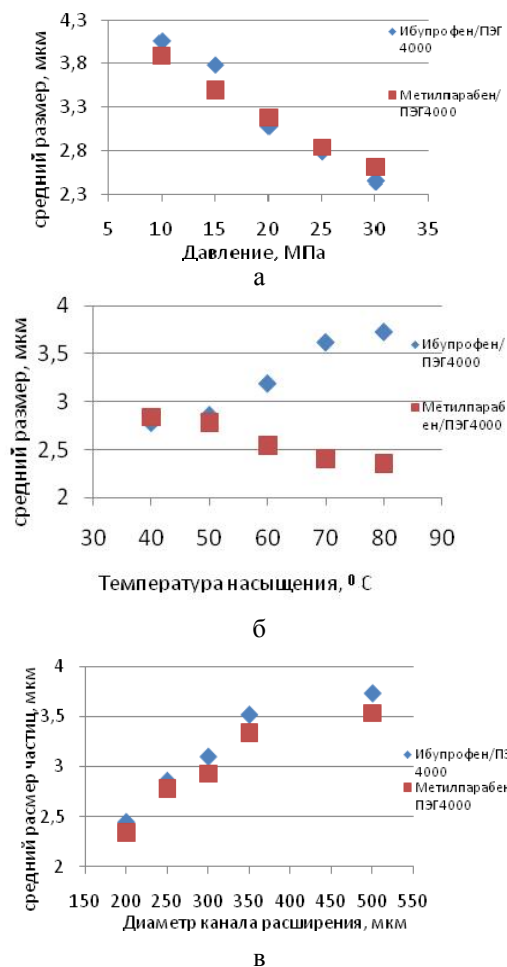


Рис. 3 - Зависимость среднего размера композиционных частиц от: а - давления насыщения; б - температуры насытителя; в - диаметра канала расширения

диоксида углерода. Согласно эффекту Джоуля-Томсона наблюдается уменьшение температуры газонасыщенного раствора на выходе из микронного канала. Как следствие, увеличивается значение перенасыщения, а это приводит к уменьшению среднего размера частиц с увеличением давления.

С другой стороны осаждение ибупрофена и метилпарабена происходит за счет перенасыщения, а при данных температурах увеличение давления приводит к увеличению растворимости [3], и как следствие, к уменьшению среднего размера частиц по вышеописанным причинам.

Согласно рис. 3.6 профиль зависимости среднего размера композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 и метилпарабен/ПЭГ 4000 совпадает с профилем зависимости среднего размера чистого ибупрофена и метилпарабена в зависимости от температуры и давления в процессе RESS в сверхкритическом CO₂ [3]. Средний размер чистого ПЭГ 4000 уменьшается с увеличением температуры при данных давлениях [4]. Учитывая концентрацию фармацевтической субстанции относительно ПЭГ 4000 можно сделать важный вывод: ПЭГ 4000 преимущественно осаждается на наночастицах ибупрофена и метилпарабена, нежели на гомогенно образованных частицах ПЭГ 4000. В экспериментах диспергирования ибупрофена и метилпарабена в жидкую среду методом RESAS (RESS to Aqueous Solution - RESS в водную среду) в свободной струе до диска Маха были получены частицы наноразмеров [5], так как рост частиц до микроразмеров происходит в свободной струе после диска Маха. Отсюда следует, что частицы ибупрофена и метилпарабена на которых гетерогенно осаждается ПЭГ 4000 являются наноразмерными. С учетом того, что во многих работах отмечается равномерное распределение частиц в любом сечении канала, можно предположить о равномерном распределении стабильных наночастиц ибупрофена и метилпарабена в объеме микрочастиц ПЭГ 4000.

Увеличение среднего размера композиционных частиц с увеличением диаметра канала (рис. 3.в) объясняется уменьшением дроссель-эффекта и, как следствие, уменьшением показателя переохлаждения, что приводит к увеличению среднего размера частиц.

Выводы

В настоящей работе получены и выявлены зависимости среднего размера композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 и метилпарабен/ПЭГ 4000 от термодинамических параметров и геометрии канала расширения в процессе PGSS.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №12-08-31176 мол_а

Литература

1. Гильмутдинов И.И. Получение гетерогенных субмикронных композиционных частиц в потоке расширяющегося сверхкритического флюидного раствора CO₂-ибупрофен-полимер / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник технологического университета - 2013.- Т.16.- №3.- С. 55-58
2. Кузнецова И.В. Растворимость ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода / И.В. Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Сверхкритические флюиды – теория и практика. -2012 т.7, №3
3. Кузнецова И.В. Диспергирование фармацевтических субстанций сверхкритическими методами / И.В. Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // VI Научно-практическая конференция «Сверхкритические флюиды (СКФ) фундаментальные основы, технологии, инновации» - Байкал.- 2011.- С. 187-189.
4. Гильмутдинов И.И. Получение гетерогенных субмикронных композиционных частиц в потоке расширяющегося сверхкритического флюидного раствора CO₂-ибупрофен-полимер / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник технологического университета. - 2013.- Т.16.- №3.- С. 55-58.
5. Гильмутдинов И.И. Исследование формирования наночастиц метилпарабена и ибупрофена в процессе быстрого расширения сверхкритических растворов в водную среду (метод RESAS) / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.Н. Сабирзянов, Р.И. Шакирова, Т.Х. Блинов