

УДК 664.3.032 : 544.773.32

Авдєєва Л.Ю.

Інститут технічної теплофізики НАН України

МЕТОД ІНТЕНСИФІКАЦІЇ ПРОЦЕСУ ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМНИХ НАНОСТРУКТУР ПРИ ДИСКРЕТНО-ІМПУЛЬСНОМУ ВВЕДЕННІ ЕНЕРГІЇ

В результаті проведених робіт нами було проаналізовано використання клапанних гомогенізаторів високого тиску і роторно-пульсаційного апарату циліндричного типу при диспергації водного розчину фосфоліпідів. Запропонована інтенсифікація процесу виробництва ліпосомних наносистем за допомогою використання роторно-пульсаційних апаратів. Визначено вплив циклічності обробки на якість диспергації.

В результате проведенных работ нами было проанализировано использование клапанных гомогенизаторов высокого давления и роторно-пульсационного аппарата цилиндрического типа при диспергировании водного раствора фосфолипидов. Предложена интенсификация процесса производства липосомных наносистем за счет использования роторно-пульсационных аппаратов. Определено влияние цикличности обработки на качество диспергирования.

The use of high-pressure valve homogenizers and rotor-pulsating cylindrical machines in homogenization of a phosphor-lipid water solution is analysed. Intensification of the liposome nanostructures formation process as the result of using rotor-pulsating machines is proposed. Influence of processing cyclicality on homogenization quality is determined.

Загальні проблеми інтенсифікації виробничих процесів полягають у отриманні ефекту від використання нових енергоекономічних технологічних процесів, сучасних матеріалів, підвищення продуктивності технологічного обладнання, зменшення енерговитрат, поліпшення якості продукції і т.д.

В технологічних процесах реалізуються різноманітні фізичні, механічні, гідромеханічні перетворення матеріалу, за допомогою яких відбувається цілеспрямований вплив на систему з метою отримання певного кінцевого результату. Завданням інтенсифікації технологічних процесів є пошук шляхів і наукове обґрунтування найбільш оптимальних способів впливу на матеріал.

Дослідження останніх років показали надзвичайно важливе значення нанотехнологій, що базуються на закономірностях об'єктів нанорівня. На сьогодні розроблені різні методи одержання наносистем з метою їх використання в якості транспортних засобів для лікарських препаратів, біологічно активних речовин, неорганічних і органічних сполук, білків, мікроорганізмів, ферментів та ін. З цієї

точки зору перспективним є використання ліпосомних наносистем.

В даний час для одержання таких об'єктів, використовують складні багаторівневі технології із використанням енергоємних процесів: ультразвукової обробки, методів інжекції, "заморожування-відтаювання" і ін. [1, 2, 3]. Ці методи, незважаючи на досягнення заданої мети, є малопродуктивними і не дозволяють організувати промислове виробництво ліпосомних наносистем у значних обсягах.

Проблема інтенсифікації процесу отримання ліпосомних часток, які представляють собою двошарові замкнені системи, вирішувалася дослідженнями багатьох вітчизняних і закордонних вчених. Відомі методи одержання ліпосом шляхом диспергування і гомогенізації багатокомпонентної фосфоліпідної суміші за допомогою клапанних гомогенізаторів високого тиску різних конструкцій [1, 2]. В апаратах цього типу гомогенізація дисперсних систем заснована на максимальній турбулізації матеріалу в локальній активній зоні. Це апарати проточного типу, призначені для одержання стійких дрібнодисперсних емульсій з кінематичною

в'язкістю не більше $5 \cdot 10^{-6}$ м²/с [4]. Технічні характеристики клапанних гомогенізаторів наведено в табл. 1. В цих апаратах подрібнення матеріалу відбувається в результаті його проходження через одно-, дво- або трьохступеневу гомогенізуючу головку за рахунок дії трьохступеневого плунжерного насосу високого тиску. Конструктивною особливістю гомогенізаторів клапанного типу є складна конфігурація гомогенізуючих головок, а також використання підпружинених клапанів для проштовхування оброблюваного матеріалу, які інтенсивно зношуються під впливом кавітаційної ерозії [4].

Для одержання ліпосом за допомогою клапанного гомогенізатора необхідний розмір часток досягається за рахунок диспергування суспензії фосфоліпідів під високим тиском, приблизно 50...85 МПа або циклічності процесу (не менше 10) [5].

Недоліками цих способів є те, що диспергування ліпідів в мікроемульсію під високим тиском може призвести до їх значного окислення, а це в свою чергу – до погіршення якості одержаних наноструктур і зниження терміну їх зберігання. Організація циклічності процесу дозволяє знизити робочий тиск гомогенізації,

але більша частина енергії витрачається на процес макроперемішування всієї маси матеріалу і його рециркуляцію з пасивної зони в активну, що призводить до непродуктивної дисипації енергії і значного збільшення енерговитрат.

Принципово новим і дуже перспективним шляхом інтенсифікації технологічних процесів є використання методів, заснованих на імпульсних енергетичних впливах, що використовують внутрішні і зовнішні джерела енергії.

Нами була досліджена можливість використання ефекту дискретно-імпульсного введення енергії в роторно-пульсаційних апаратах з метою інтенсифікації процесу утворення ліпосомальних наноструктур. Роторно-пульсаційні апарати є високоефективним обладнанням, яке дозволяє отримати багатофакторний імпульсний вплив на різні види дисперсних систем, таких як «рідина - рідина», «рідина - тверде тіло», «газ - рідина». При обробці рідкі гетерогенні системи піддаються багатофакторному впливу пульсацій тиску і швидкості потоку рідини, розвиненої турбулентності, інтенсивної кавітації, пульсацій тиску в локальних об'ємах рідини у зазорі між статором і ротором, жорсткому кумулятивному впливі за рахунок

Табл. 1. Технічна характеристика гомогенізаторів

Характеристика	Гомогенізатори клапанного типу			Роторно-пульсаційний гомогенізатор циліндричного типу
	A1-ОГМ-2,5	A1-ОГ2М	Донор-1	
Продуктивність, кг/год	2500	5000	104	3000
Робочий тиск, МПа	20	20	0...200	-
Потужність, кВт	18,5	37	1,5	1,5
Кількість ступенів гомогенізації	2	2	4	1
Маса, кг	610	1710	150	55
Питомі витрати електроенергії на гомогенізацію продукту, кВт/т	7,4	7,4	14,4	0,5

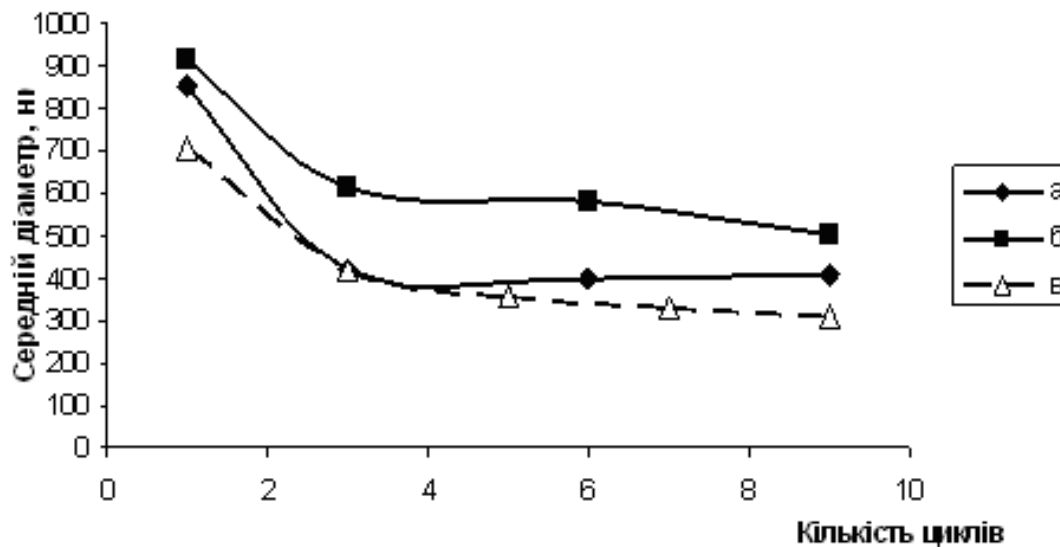


Рис. 1. Залежність середнього діаметра ліпосомних наночастинок від кількості циклів обробки матеріалу, отриманого за допомогою:
а – гомогенізатору клапанного типу з тиском обробки матеріалу 60 МПа;
б – гомогенізатору клапанного типу з тиском обробки матеріалу 30 МПа;
в – роторно-пульсаційного апарату циліндричного типу.

схлопування кавітаційних пухирців, значних зрізуючих зусиль і великих напруг [6, 7]. Таким чином, при обробці гетерогенних середовищ в роторно-пульсаційних апаратах, матеріал піддається механічному, гідродинамічному та гідроакустичному впливам, що практично недосяжно при використанні гомогенізаторів клапанного типу. Технічна характеристика проточного роторно-пульсаційного апарату циліндричного типу наведена в табл. 1.

Дані таблиці дозволяють зробити висновки про високу металоємність клапанних гомогенізаторів і значні витрати електроенергії на одиницю продукції, причому із збільшенням робочого тиску в апаратах, питомі витрати електроенергії зростають майже в 2 рази. Використання роторно-пульсаційних апаратів, де в результаті дискретно-імпульсного введення енергії підвищується технологічна ефективність процесу, з'являється можливість при отриманні високої якості диспергування значно зменшити тривалість процесу та

кількість циклів обробки матеріалу. Дані свідчать про високу металоємність клапанних гомогенізаторів у порівнянні з роторно-пульсаційними апаратами, а також їх значну енергоємність. При приблизно однаковій продуктивності, для клапанних гомогенізаторів питомі витрати електроенергії на одиницю продукції в 14,8...28,8 раз більше.

З метою вивчення процесу утворення фосфоліпідних наноструктур на різних типах апаратів нами були проведені дослідження розміру наночастинок після диспергування модельної 5 % водної емульсії комплексу фосфоліпідів на гомогенізаторах високого тиску клапанного типу з робочим тиском 30 МПа та 60 МПа, а також проточному роторно-пульсаційному апараті циліндричного типу з коаксимальним набором з двох статорів і одного ротору із зазорами між ними 0,2 мм, числом обертів ротора 50 с^{-1} продуктивністю 800 кг/год.

Для досліджень використовувався сухий

знежирений фосфоліпідний комплекс «Лецитин соєвий «Solec F» виробництва фірми «Solae Europe», ЄС.

Розмір наночастинок, отриманих на гомогенізаторах клапанного типу [8] і роторно-пульсаційному апараті циліндричного типу досліджували методом фотонної кореляційної спектроскопії на лазерному фотон-кореляційному спектрометрі “ZetaSizer-3” Malvern Instrument, Великобританія, обладнаного He-Ne лазером ЛГН-111 ($P = 25$ мВт, $\lambda = 633$ нм). Діапазон вимірювання приладу становить від 1 нм до 50 мкм.

Даний метод дозволяє визначити коефіцієнт дифузії дисперсних часток в рідині шляхом аналізу характерного часу флуктуації інтенсивності розсіяного світла. Розмір часток розраховували за формулою Стокса-Ейнштейна, яка пов’язує розмір часток з їх коефіцієнтом дифузії і в’язкістю рідини.

Реєстрацію та статистичну обробку лазерного випромінювання, розсіяного від водної ($RI = 1,33$) суспензії наночастинок, проводили протягом 90 с при температурі $+22^{\circ}\text{C}$ під кутом розсіювання 90° . Отримані результати вимірювань обробляли за допомогою сервісної комп’ютерної програми PCS-Size mode v1.61. Результати досліджень представлені на рис. 1.

Аналіз отриманих даних показав, що в результаті обробки модельної фосфоліпідної гетерогенної системи протягом одного циклу на клапанних гомогенізаторах утворюються частки з середнім діаметром 850...900 нм. Збільшення робочого тиску гомогенізації призводить до зменшення розміру часток. В результаті такої дисперсної системи роторно-пульсаційному апараті утворюються частки з середнім діаметром 700 нм, тобто майже на 20 % менші. Циклічність обробки забезпечує підсилений вплив на оброблюваний матеріал за рахунок подовження часу його перебування у зоні активного впливу і тому розмір часток зменшується після кожного циклу. Після трьох циклів обробки середній діаметр часток зменшується вже приблизно в два рази і становить для клапанних гомогенізаторів з тиском

обробки матеріалу 60 МПа – 420 нм, з тиском обробки матеріалу 30 МПа – 610 нм, для РПА середній діаметр становить 410 нм, причому на цьому етапі інтенсивність подрібнення збільшується прямо пропорційно від кількості циклів. Подальше збільшення циклів обробки матеріалу призводить до значного зменшення ефективності процесу, але на відміну від апаратів клапанного типу, обробка матеріалу в РПА дозволяє отримати більш високу дисперсність системи.

Результати досліджень якості диспергації матеріалу після обробки у апаратах різних типів дозволяють стверджувати про більш високу ефективність використання роторно-пульсаційного апарату циліндричного типу в порівнянні із клапанними гомогенізаторами високого тиску. При дослідженні впливу циклічності обробки на дисперсність матеріалу нами було встановлено, що не доцільно проводити гомогенізацію модельної фосфоліпідної гетерогенної системи більше трьох циклів.

Висновки

В результаті порівняння характеристик різних типів гомогенізаторів за продуктивністю, потужністю, питомими витратами електроенергії на одиницю продукції, а також якістю диспергування був зроблений висновок про доцільність використання роторно-пульсаційних апаратів з метою інтенсифікації процесу виробництва ліпосомних наносистем. На основі аналізу даних експериментальних досліджень було встановлено оптимальні тепломасообмінні режими одержання ліпідних часток для збільшення ефективності процесу гомогенізації і зменшення непродуктивних витрат енергії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пат. 2216315 RU МПК С2 А61 К9/127. Способ получения липосом / Грегориadis Грегори (GB); Зади Брахим (GB); Джайасекера Прамух Налака (GB); заявитель «Дзе секретери оф стейт фор дефенс» (GB). – № 2001101910/14; заявл.2002.11.27; опубл.2003.11.20.
2. Gregoriadis Gregory. Liposome Technology

/ The School of Pharmacy University of London.– New York, London, – 2007.– 422 p.

3. Пат. на винахід № 79703. Спосіб одержання ліпосом / Долінський А.А., Шаркова Н.О., Жукотський Е.К., Авдєєва Л.Ю.; заявитель Інститут технічної теплофізики; Заявка № а 2005 12691, заявл. 28.12.2005 р. Поз.висн. 10.07.2007. Опубл. Бюл.№10, 10.07.2007.

4. Фалкова Е.А. Гомогенизация. Новый взгляд: Монография-справочник.– СПб.: Г-ОРД, 2006.– 392 с.

5. Пат. 2085192 RU, МПК С1 А61К31/355, В61 К9/127. Способ получения липосомальной формы альфа-токоферола и гомогенизирующий клапан для его осуществления / Капцов В.В., Симонов А.Н., Баранов Ю.Н.; заявитель: Экспериментальное предприятие медико-биологических препаратов Кардиологического

научного центра РАМН.– № 93006579/14; заявл. 03.02.1993, опубл. 27.07.1997.

6. Долинский А.А., Иваницкий Г.К. Принципы разработки новых энергосберегающих технологий и оборудования на основе методов дискретно-импульсного ввода энергии // Промышленная теплотехника.– 1997.– Т.19.– №4-5.– С.13–25.

7. Промтов М.А. Пульсационные аппараты роторного типа: теория и практика. – М.: Машиностроение, – 2001.– 260 с.

8. Виллем Ван Ньювенхайзен. Стандартные аналитические методы анализа качественных показателей лецитина / Материалы X-Всероссийской научно-практической конференции «Растительные лецитины: производство, использование, стандартизация», – Санкт-Петербург, 2009.– С.12–24.

Отримано 09.03.2010 р.