

УДК 66.017

Разработка микрокапсулированных и гелеобразных продуктов и материалов для различных отраслей промышленности

М. С. Вилесова, Н. И. Айзенштадт, М. С. Босенко, А. Д. Вилесов, Е. П. Журавский, А. Г. Климов, В. А. Марей, В. Б. Мошковский, В. Е. Мухин, А. С. Радилов, Л. А. Рубинчик, Н. Н. Сапрыкина, Р. П. Станкевич, Б. И. Ткачев, Ю. И. Трулев

МАРИНА СЕРГЕЕВНА ВИЛЕСОВА — доктор химических наук, профессор, начальник отдела Федерального государственного унитарного предприятия Российского научного центра (ФГУП РНЦ) «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

НАТАЛЬЯ ИЛЬИНИЧНА АЙЗЕНШТАДТ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

МАРГАРИТА СЕРАФИМОВНА БОСЕНКО — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

АЛЕКСАНДР ДМИТРИЕВИЧ ВИЛЕСОВ — доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, заместитель генерального директора АОЗТ «ДЕЛСИ». Область научных интересов: физика полимерных материалов.

ЕВГЕНИЙ ПЕТРОВИЧ ЖУРАВСКИЙ — кандидат технических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

АЛЕКСАНДР ГАСТОНОВИЧ КЛИМОВ — генеральный директор АОЗТ «ДЕЛСИ». Область научных интересов: технология полимерных материалов.

ВАЛЕНТИН АЛЕКСЕЕВИЧ МАРЕЙ — старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

ВАЛЕНТИН БОРИСОВИЧ МОШКОВСКИЙ — ведущий инженер ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

ВЛАДИМИР ЕГОРОВИЧ МУХИН — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

АНДРЕЙ СТАНИСЛАВОВИЧ РАДИЛОВ — кандидат медицинских наук, заместитель директора Института гигиены, профессиональной патологии и экологии человека. Область научных интересов: токсикология химических веществ.

ЛЕОНИД АРОНОВИЧ РУБИНЧИК — старший научный сотрудник, ФГУП Российский научный центр «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА САПРЫКИНА — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

РИЧАРД ПЕТРОВИЧ СТАНКЕВИЧ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

БОРИС ИЛЬИЧ ТКАЧЕВ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник, начальник лаборатории ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

ЮРИЙ ИВАНОВИЧ ТРУЛЕВ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГУП РНЦ «Прикладная химия». Область научных интересов: физическая химия и технология полимерных материалов.

197198 Санкт-Петербург, пр. Добролюбова, д. 14, ФГУП РНЦ «Прикладная химия», тел. (812)238-90-52, (812) 238-94-57, факс (812)325-24-74, (812)238-90-62, E-mail delsi@mail.wplus.net

Введение

Микрокапсулирование как принцип создания систем направленной доставки и защиты веществ широко применяют в производстве различных продуктов и препаратов. Это — фармацевтические средства программированного и пролонгированного действия, обеспечивающие защиту от воздействия желудочного сока при пероральном применении полипептидов, вакцин и других препаратов, а также системы для парэнтерального введения в биodeградируемой оболочке; средства агрокультуры (пестициды, феромоны); химические продукты различных целевых назначений (красители для "безуглеродной" копировальной бумаги, тонеры, антипирены для полимерных композиций, анаэробные герметики и др.); пищевые и кормовые биоактивные добавки; компоненты косметических средств и др.

Заключенные, как правило, в полимерную оболочку микрочастицы твердых и жидких веществ придают известным химическим и фармацевтическим продуктам, биологически активным объектам совершенно новые качества.

Научный и практический интерес к проблеме микрокапсулирования остается высоким, о чем свидетельствует обширная литература по этой теме (например, монографии [1, 2], серия книг MML [3], периодические издания [4]), регулярные международные симпозиумы, организуемые Международным обществом по микрокапсулированию.

В рамках настоящего проекта на основе принципа микрокапсулирования решались технические задачи, направленные на создание микрокапсулированных и

гелеобразных форм продуктов и препаратов применительно к различным областям научно-технической деятельности.

Огнегасящие полимерные композиционные материалы

Как известно, полимерные материалы наряду с целым комплексом технически ценных, подчас уникальных функциональных свойств имеют такой существенный недостаток как их горючесть. Наиболее широко распространенным методом снижения горючести материалов является введение в полимерную матрицу различных антипирогенов — веществ, обычно содержащих фосфор и галогены [5]. Однако этим техническим решением проблема предотвращения горючести полимеров еще далеко не завершается.

В нашей работе было выбрано новое направление — микрокапсулирование жидких летучих антипиренов (фреонов) и использование их в такой форме в качестве огнегасящих наполнителей полимерных матриц.

Микрокапсулирование фреонов 114B2 и 217I1.

Известно, что фреон 114B2 (тетрафтордидибромэтан) является эффективным средством пожаротушения. Однако его применение затрудняется, главным образом, из-за его высокой летучести, приводящей к большим потерям при обращении с ним и в условиях пожара. Микрокапсулирование переводит фреон в псевдотвердое состояние (порошок), что делает возможным его использование не только в качестве пожаротушащего агента, но и как наполнителя полимерной матрицы. Полимерные материалы, включающие фреон 114B2 в

микрокапсулированном состоянии, становятся не только негорючими, но и эффективными огнегасящими системами.

В основу разработки технологии микрокапсулирования фреонов нами был положен известный метод жидкофазного разделения в растворах полимеров — метод сложной коацервации. В применении к нашей задаче этот метод заключается в создании эмульсии капсулируемого вещества — фреона в растворе желатина при 40 °С и последующем выделении желатина из раствора под действием различных факторов (изменение pH среды, введение отрицательно заряженных полимерных частиц и т.д.) в виде коацерватных капель размером 1—1,2 мкм, которые, адсорбируясь на каплях фреона при охлаждении, образуют за счет слияния сплошную оболочку. Для придания прочности и нерастворимости в воде оболочку подвергают отверждению глутаровым альдегидом и резорцино-формалиновой смесью. После промывки, фильтрации и сушки выделяются капсулы с фреоном в виде свободно текучего порошка (рис. 1).

На основе этого метода нами была создана опытно-промышленная технология микрокапсулирования и изготовлены опытные партии микрокапсулированного фреона 114В2. Основные характеристики этой технологии и получаемого продукта: выход капсул 90—92%(масс.), размер капсул 50—400 мкм, содержание фреона в капсулах 92—93%(масс.). Данный огнезащитный наполнитель практически полностью ликвидирует горючесть полимерных материалов, однако его широкое применение остается проблематичным в связи с Монреальским соглашением, ограничивающим использование бромсодержащих фреонов из-за опасности разрушения озонового слоя стратосферы. Поэтому необходимо было изыскать альтернативный вариант. Как наиболее подходящий по физико-химическим и функциональным свойствам был предложен безопасный для озона фреон 217И1 (2-иодгептафтор-пропан), выбор которого среди ряда иодфторсодержащих соединений был обусловлен доступной ценой и реально существующей технологией его производства.

За основу разработки метода микрокапсулирования фреона 217И1 был принят принцип коацервации в системе желатин—полифосфат натрия—вода. Принципиальные трудности реализации этого процесса связаны с низкой температурой кипения фреона 217И1 (40,5 °С) и

более высоким межфазным натяжением на границе фреон/раствор желатина. В связи с этим для осуществления микрокапсулирования фреона 217И1 требуются более высокая скорость эмульгирования, узкий предел по температуре коацервации (37—36,5 °С) и узкий интервал pH (0,2—0,15), чтобы предотвратить коагуляцию коацерватной фазы. При этом оптимальное соотношение желатин/полифосфат составляет от 6/1 до 8/1.

Как показали исследования, для отверждения желатиновых оболочек микрокапсул пригодны глутаровый альдегид и его комбинации со смесью резорцина и формалина или с экстрактом еловой коры.

Нами отработана технология изготовления микрокапсулированного фреона 217И1 на пилотном уровне.

Огнегасящие полимерные композиционные материалы на основе микрокапсулированных фреонов. С использованием микрокапсулированного фреона 114В2 и смеси оксидных (диановой ЭД-20 и хлорсодержащей — оксилин) смол, отверждаемых полиаминами, в качестве полимерной матрицы разработана базовая рецептура огнегасящего материала. Основанием для выбора оксидных смол были такие их качества, как высокий уровень адгезии к материалам различной природы, достаточно широкий интервал (в зависимости от соотношения компонентов) высоких физико-механических характеристик, а также возможность организовать литьевую технологию формирования материала и его низкотемпературное отверждение [6].

Состав рецептуры:

| | |
|----------------------------------|---|
| полимерная матрица | 40%(масс.) (ЭД-20 — 20%, оксилин — 80%) |
| отвердитель (полиэтиленполиамин) | 10% (от количества смол) |
| микрокапсулированный фреон 114В2 | 60%(масс.) |

На основе этой базовой рецептуры была создана литьевая технология получения огнегасящего полимерного композиционного материала (ОГПКМ) в виде пластин. Технологические операции — смешение компонентов, заливка в формы и отверждение проводятся при комнатной температуре, продолжительность отверждения 1—2 суток. Физико-механические свойства получаемого по этой технологии материала приведены в таблице.

Тот же состав матрицы был использован при разработке огнегасящих полимерных материалов на основе микрокапсулированного фреона 217И1.

Таблица

Физико-химические свойства огнегасящего полимерного материала на основе микрокапсулированного фреона 114В2

| Физико-механические свойства | Значение |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Плотность | 1600—1700 кг/м ³ |
| Разрушающее напряжение | 0,9—20 МПа |
| Относительное удлинение при разрыве | 5—32 % |
| Температура срабатывания* | 130—170 °С |
| Температура хранения и эксплуатации | -50 ÷ +50 °С |
| Срок хранения | не менее 5 лет |

* Массовое высвобождение фреона из полимерной матрицы.

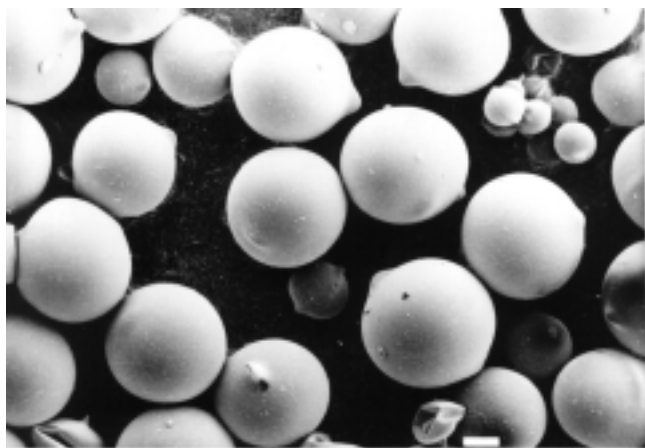


Рис. 1. Микрокапсулированный фреон 114В2

С целью придания рецептуре огнегасящей полимерной композиции тиксотропных свойств в неотвержденном состоянии и возможности использования ее в виде мастики холодного отверждения проведена модификация рецептуры. Разработанная рецептура позволяет наносить неотвержденный состав на вертикальные и потолочные поверхности путем намазывания или распыления при сохранении физико-механических свойств мастики после отверждения. Применение огнегасящей мастики в ряде случаев может оказаться предпочтительнее по сравнению с материалом в виде пластин, требующих монтажа или приклейки [7].

Другой подход к усовершенствованию технологии изготовления огнегасящих полимерных материалов был направлен на увеличение живучести заливочной массы. Новый состав отвердителя — смесь полиэтиленполиамин с аминополиэфиром Д-200 — позволил снизить вязкость связующего и увеличить жизнеспособность литьевой массы.

На основании результатов физико-механических испытаний образцов огнегасящих полимерных материалов после их термического старения и циклического термостатирования были определены гарантийные сроки их хранения. Для этого было исследовано изменение разрывного напряжения материала во времени и в зависимости от температуры с одновременной оценкой потери фреона. Установлено, что в процессе старения разрывное напряжение в течение некоторого времени увеличивается и далее стремится к некоторому постоянному значению. Согласно найденной математической модели зависимости разрывного напряжения от времени и температуры при допуске увеличения разрывного напряжения на 40% гарантийный срок хранения составляет не менее 5 лет для условий отапливаемого склада при температуре порядка 16 °С. За этот срок потеря фреона в вентилируемом помещении составляет 2,2%, а в отсутствие вентиляции — 0,4%.

Изучение влияния отрицательных температур на физико-механические свойства огнегасящих материалов на основе микрокапсулированных фреонов 114B2 и 217I1 показало, что воздействие низких температур не приводит к нарушению структуры материала и целостности микрокапсул, и свидетельствует о хорошей морозостойкости материала.

Что касается функциональных свойств огнегасящих полимерных композиционных материалов, то лабораторные и стендовые испытания дали следующие результаты [8].

Характер процесса газификации огнегасящих полимерных композиций является взрывным (рис. 2) (термический гравиметрический анализ), причем выделение фреона из капсул происходит в широком температурном интервале (60—110 °С), в то время как для самого огнегасящего материала характерно снижение потерь фреона в области низких температур и приобретение взрывного характера вскрытия капсул при повышенных температурах (150—160 °С) в зависимости от состава матрицы.

Огнетушащая способность полимерных композитов на основе микрокапсулированных фреонов 114-B2 и 217I1, как показали исследования в лабораторных условиях, весьма высокая. Пластины материала закрепляли на внутренних стенках и крышке специального устройства, позволяющего имитировать возгорание в

замкнутом объеме, в центр помещали навеску бензина с ветошью и поджигали. Тушение очага происходило за 5—15 с, при этом масса оставшегося бензина с ветошью составляла 90% от исходной. В отсутствие испытуемого материала бензин выгорал полностью. Весьма важно, что полимерные пластины сохраняют работоспособность после многократного воздействия огня.

Для обоих микрокапсулированных фреонов (114B2 и 217I1) огнетушащая эффективность находится на одном уровне, так что в случае полного запрета использования фреона 114B2 (после 2005 года) может быть предложен альтернативный огнегасящий материал, не обладающий озоноразрушающим действием.

Огневые стендовые испытания разработанных материалов в качестве футеровки деревянных транспортных ящиков показали их достаточно высокую огнезащитную способность. Листы материала (толщиной 5 мм) закрепляли на внутренней поверхности боковых стенок, дна и крышек ящиков. Пожар имитировали, размещая ящики над горящим дизельным топливом, на расстоянии 20—30 мм от уровня жидкости. Визуально контролировали развитие пожара, при этом с помощью термопар измеряли температуру воздуха внутри ящиков.

При воздействии внешнего пламени на футерованные ящики происходит лишь частичное обгорание их внешней поверхности и прогрев стенок. Через 5—6 мин с момента зажигания начинается интенсивное выделение пожаротушающего агента, что приводит к снижению интенсивности горения топлива и обгорания стенок ящика, и через 8—10 мин горение прекращается. Ящики практически не разрушаются, температура воздуха внутри ящиков за время испытаний не превышала 50 °С. В поддонах остается невыгоревшее (потушенное) жидкое топливо. Контрольный ящик (не защищенный огнегасящим полимерным материалом) в аналогичных условиях полностью сгорает за 4—5 мин.

Данные полимерные материалы вполне пригодны

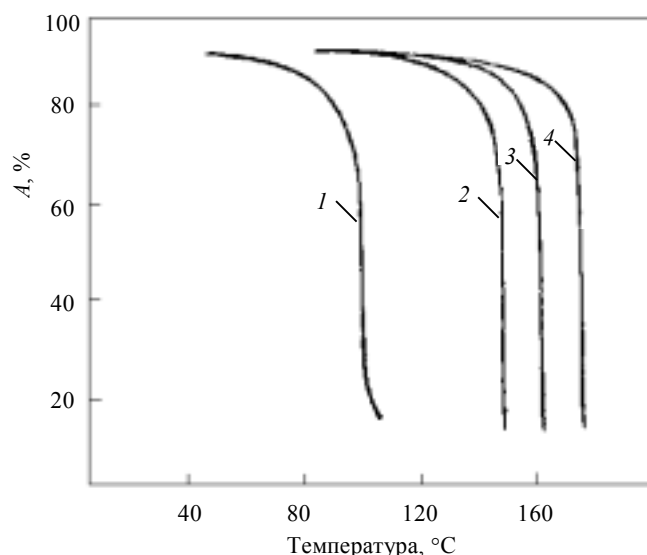


Рис. 2. Температурная зависимость потери фреона 114B2 из огнегасящих материалов:

1 — микрокапсулированный фреон 114 (тетрафтордихлорэтан); 2 — оксилиновая матрица; 3 — материалы на основе базовой рецептуры; 4 — матрица из оксилаина (30 масс.ч.) и смолы ЭД-20 (20 масс.ч.)

для футеровки штатных деревянных ящиков для пиротехнических изделий. При попытках поджиг ящиков изнутри источник воспламенения (горящий бензин) подавлялся в течение 20—30 с с момента воспламенения. При внешнем воздействии пламени на контейнеры (коштер из горящей древесины) активное выделение пожаротушающего агента из футеровки не только препятствует прогоранию ящиков, но и приводит к тушению внешнего пожара. В контрольных опытах контейнеры были разрушены огнем полностью, наблюдались взрывы пиротехнических изделий.

Проведен комплекс испытаний, моделирующих попадание горящего топлива из поврежденных баков в негерметичные отсеки летательных аппаратов. В контрольных опытах горение топлива самопроизвольно не прекращалось и переходило в полномасштабный пожар, для ликвидации которого требовалось применение штатных средств. При наличии на внутренней поверхности отсеков огнегасящих полимерных материалов (1—1,5 кг/м³ объема) пожар прекращался в течение 30—60 с без применения каких-либо дополнительных средств, несмотря на продолжающееся поступление топлива в отсек.

В испытаниях материалов (методом нанесения мастики холодного отверждения) при поджиге силовых кабелей, как в случае возгорания изоляции изнутри в результате перегрева (перенапряжения), так и при поджигании изоляции снаружи, горение прекращалось в течение нескольких секунд.

Огнегасящие полимерные композиционные материалы обладают способностью активного подавления начала возгорания, т.е. могут выполнять функции независимой автоматической системы пожаротушения.

Таким образом, исследования возможности реализации микрокапсулирования фреонов как огнетушащих агентов привели к созданию огнегасящего полимерного композиционного материала (ОГПКМ) в двух вариантах: в виде пластин и в виде мастики, отверждаемой непосредственно на защищаемой поверхности.

Эти материалы перспективны для защиты различных объектов, в частности, наиболее уязвимых узлов и агрегатов в транспортном машиностроении (авиастроении, судостроении, вагоностроении); пожаро- и взрывоопасных грузов при их хранении и транспортировке; особо ценных грузов (произведения искусства, документы, банкноты при хранении и транспортировке); наиболее уязвимых узлов и агрегатов силовых установок (ядерных, тепловых и т.п.); электронных приборов и электрических машин.

Микрокапсулированные и гелеобразные фармацевтические препараты

Понятие «доставка вещества» относится прежде всего к лекарственным препаратам и означает целенаправленный транспорт лекарства в организме непосредственно к месту его воздействия. Наиболее важными методами создания таких препаратов являются микрокапсулирование и гелеобразование. Эти технологии позволяют получать лекарства пролонгированного, программированного и трансдермального воздействия. Применение таких лекарственных препаратов означает уменьшение их лечебных доз, понижение общей токсич-

ности, постоянство действия активного вещества и, наконец, обеспечивает защиту печени и почек.

Микрокапсулирование лекарственных веществ.

Большинство фармацевтических препаратов являются водорастворимыми. Поэтому метод коацервации из водных сред для их микрокапсулирования непригоден. Методы коацервации из органических растворов связаны с опасностью работы и проблемой сушки конечного продукта.

Определенный интерес для рассматриваемой задачи представляет метод газофазной полимеризации.

Для целей микрокапсулирования твердых лекарственных препаратов по методу газофазной полимеризации нами был использован уникальный процесс, заключающийся в селективной термической деструкции димера *l*-ксилилена с последующей полимеризацией образующихся радикалов на капсулируемой поверхности. Отметим, что поли-*l*-ксилилен применялся и в нашей стране и за рубежом в основном в области электроники и в других высоких технологиях [9].

Процесс микрокапсулирования по методу газофазной полимеризации с использованием *l*-ксилилена включает следующие основные стадии: испарение димера *l*-ксилилена (170 °С), термическое разложение его в пиролизной печи (650 °С при остаточном давлении 0,5 мм рт.ст.), перенос продуктов реакции в «холодную» камеру полимеризации (20 °С, остаточное давление 0,1 мм рт.ст.), осаждение и полимеризация на поверхности защищаемого объекта. Камера полимеризации выполнена в виде вращающегося барабана, оптимальная скорость для покрытия порошка 30 об/мин. Толщина оболочки регулируется временем нанесения покрытия. Этот метод пригоден для капсулирования любых твердых веществ (за исключением склонных к интенсивной сублимации). Получаемый поли-*l*-ксилилен — высококристаллический полимер, отличающийся высокой ориентацией и плотной упаковкой, обеспечивает конформное покрытие.

Поли-*l*-ксилилен уже нашел применение в медицине для покрытия некоторых протезов, имплантируемых в организм, т.е. он является биологически совместимым полимером.

Разработанный нами метод позволяет получать полимерное покрытие на дисперсных материалах, причем можно очень точно регулировать толщину оболочки. Покрытие нерастворимо в воде и физиологических жидкостях, поэтому защитное действие оболочки целиком зависит от наличия микропор, т.е. в итоге от ее толщины.

Эффективность этого метода микрокапсулирования и возможность быстрого высвобождения лекарства из микрокапсул были исследованы на примере кристаллического пиретама (психотропный препарат), основная его фракция (83%) имеет диаметр частиц ~ 200 мкм. Установлено, что скорость выделения пиретама из микрокапсул зависит от толщины оболочки, при толщине оболочки более 3 мкм скорость выделения вещества в значительной степени замедляется. Полимерное покрытие позволяет регулировать скорость выделения лекарства от практически мгновенной (равносильно действию свободного пиретама) до полного отсутствия его в кислой и нейтральной средах. Скорость выделения пиретама из микрокапсул в щелочной среде

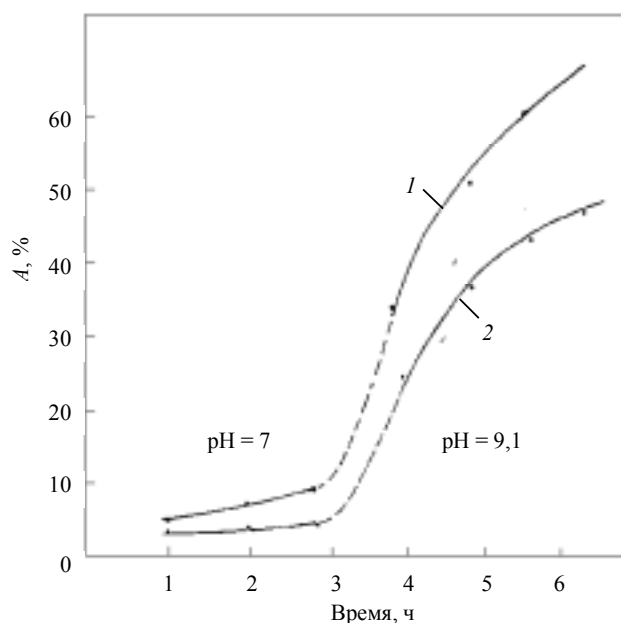


Рис. 3. Кинетическая кривая выделения парацетама из его микрокапсулированной формы в модельной среде при толщине оболочки 1,5 мкм (1) и 3 мкм (2).

A — количество выделившегося вещества (в % от исходного)

($pH = 9,12$) выше, чем в кислой. Таким образом, неодинаковая скорость выделения парацетама из микрокапсул в различных средах позволяет целенаправленно управлять процессом дозирования лекарства в организме.

На рис. 3 представлены кривые скорости выделения парацетама в условиях, моделирующих условия живого организма. Видно, что в течение первого часа после введения микрокапсул в модельную среду с $pH = 7$ выделяется не более 3—5% основного вещества при толщине полимерной оболочки 1,5—3,0 мкм. В щелочной среде ($pH = 9,1$) из этих же микрокапсул выделяется в раствор около 60% вещества за ~ 5 ч. Очевидно, что уменьшение толщины покрытия до 0,3—0,5 мкм позволит выделить до 100% основного вещества за то же время, причем сможет выделиться до 10% вещества за первый час.

В плане развития полученных результатов совместно с Санкт-Петербургским политехническим университетом была разработана конструкция полунепрерывной установки для нанесения покрытия поли-*l*-ксилилена на дисперсные частицы.

Проведенная работа показала возможность промышленной реализации процесса в тех случаях, когда данное покрытие представляет очевидные преимущества перед другими способами или является единственно возможным.

Трансдермальные системы доставки. Микрокапсулирование и гелеобразование — два тесно связанных процесса. При микрокапсулировании на определенной стадии процесса коацервации формируются гелеобразные оболочки, которые подвергаются сшиванию. Из опыта разработки элементов искусственной пищи, где используются сшитые гелеобразные микрогранулы, возникла идея применить гелеобразный сшитый мате-

риал как основу препарата, обладающего трансдермальным действием. Этот общий принцип может быть осуществлен, если действующий препарат не растворим в геле, внести его в дисперсном состоянии нельзя из-за механического разрушения гелевой структуры.

Нами был предложен и реализован метод получения гелеобразного трансдермального кардиопрепарата с использованием в качестве действующего начала лекарственного препарата нитросорбида.

На первом этапе исследований была разработана рецептура и технология получения гелеобразного гидрофобного носителя лекарственного вещества для трансдермальных терапевтических систем. При этом было реализовано следующее техническое решение: слабосшитый биологически инертный гидрофобный блочный полимер пластифицируется (набухает) гидрофобной жидкостью до состояния эластичного геля. В качестве полимерной основы геля наиболее пригодны силиконовые каучуки, в частности, высокомолекулярный каучук СКТ. Для обеспечения эффекта гелеобразования каучук модифицировали методом радиационно-химического сшивания при дозах облучения 1,2 и 3 Мрад. Этот метод позволяет сохранить высокую биологическую инертность, присущую силиконовым каучукам, и тонко регулировать пространственную структуру полимера. В качестве жидкой составляющей геля выбрана силиконовая жидкость ПЭС-5.

На основе модифицированного каучука СКТ-М и ПЭС-5 были изготовлены образцы гидрофобных гелей различного состава и формы. Исследования физико-механических свойств каучука СКТ-М и гелей показали, что эти материалы сочетают области упругого и пластического поведения, близкие к поведению реологического тела Максвелла (модель упруговязкой жидкости). Прочностные характеристики СКТ-М и гелей можно регулировать, меняя дозу облучения СКТ и содержание ПЭС-5, и получать гидрофобные гели — основу трансдермальных терапевтических систем с широким спектром упругих, упруговязких и пластических свойств.

Полученные результаты стали предпосылкой для создания пилотного образца лекарственной формы сердечно-сосудистого препарата пролонгированного действия для накожной аппликации на основе нитросорбида и разработанного гелеобразного гидрофобного носителя. Известно, что нитросорбид длительно циркулирует в крови, образуя комплексы с белками и липопротеинами сыворотки. Наличие нитрогрупп в молекуле нитросорбида указывает на способность его к резорбции через кожные покровы. Можно предположить, что за счет длительной циркуляции в сыворотке крови в сочетании с равномерным поступлением через кожу из накожного аппликатора, задуманного как депо нитросорбида, формируются оптимальные условия для предупреждения сердечных приступов при хронической коронарной недостаточности без многократного приема лекарственных средств.

При разработке способа введения нитросорбида в полимер и гель исходили из того, что нитросорбид термодинамически не совместим (не растворяется) ни с каучуком, ни с силиконовой жидкостью, но очень хорошо растворяется в хлороформе. Было предложено вводить нитросорбид в полимер или гель посредством набухания их в растворе нитросорбида в хлороформе с последующим испарением растворителя. Такой прием

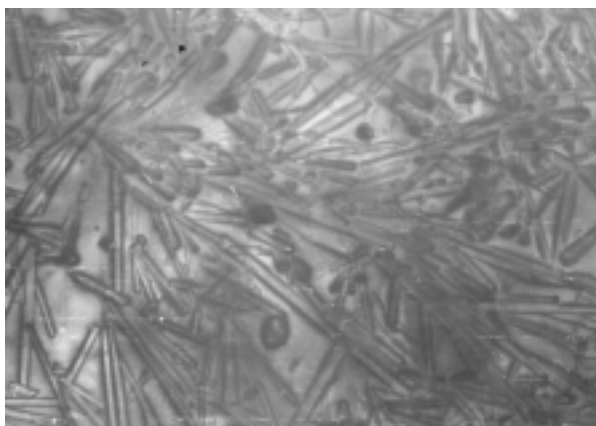


Рис. 4. Гидрофобная гелеобразная матрица, наполненная нитросорбидом

позволяет равномерно распределять нитросорбид в виде мельчайших частиц в объеме полимера (геля) (рис. 4).

Разработанный способ введения лекарственных препаратов имеет общее значение и практически не ограничивает номенклатуру полимеров, гелей и лекарственных препаратов и лимитируется только подбором растворителей с необходимыми параметрами растворимости.

С целью сравнительной оценки биологического действия исходных и гелеобразных форм фармацевтических препаратов исследовалась способность нитросорбида к резорбции через кожу. Проводились эксперименты *in vitro* и *in vivo* на самках белых крыс (200—220 г) с использованием фармакопейного нитросорбида в виде порошка и образцов нитросорбида в силиконовом каучуке и в гидрофобном геле.

В экспериментах *in vivo* были получены такие результаты: концентрация нитросорбида в сыворотке крови крыс через 4 ч составила при введении в желудок — 7,5 мкг/мл, при нанесении чистого нитросорбида на кожу — 5,6 мкг/мл, при аппликации гидрофобного геля с нитросорбидом — 4,57 мкг/мл, при аппликации каучука с нитросорбидом — 1,58 мкг/мл. Эти результаты демонстрируют, что кожная аппликация нитросорбида в виде гидрофобного геля обеспечивает создание в сыворотке крови уровней нитросорбида того же порядка, что и при энтеральном введении. Данные *in vivo* свидетельствуют о хорошей перспективе использования гидрофобного геля в качестве депо нитросорбида для кожной аппликации.

Микрокапсулированные формы пестицидов

Современное направление развития химических средств защиты растений ориентировано на создание препаративных форм, которые обеспечивают оптимальные условия для реализации биологического потенциала действующего вещества, его целенаправленного и селективного действия и в то же время сводят к минимуму их отрицательное воздействие на окружающую среду и людей.

Одним из путей реализации этих требований является создание препаративных форм в виде микрокапсул с

контролируемым высвобождением действующего вещества.

На примере пестицида эндосульфана нами был отработан способ микрокапсулирования, основанный на применении в качестве материала оболочки резорцино(мочевино)-формальдегидной смолы, а в качестве гидрофильного коллоида — смеси поливиниловых спиртов разной степени омыления [10]. Соотношение компонентов реакционной смеси поддерживалось постоянным, а варьировалось соотношение: объем ядра микрокапсулы/масса материала оболочки (в реакционной смеси). При таких условиях получались капсулы размером 5—100 мкм с содержанием действующего вещества в капсуле 50—90%(масс.). Разновидностью препаратов этого типа являются так называемые текучие микрокапсулы, представляющие собой стабилизированную водную дисперсию микрокапсул с содержанием действующего вещества 35—50%; эту дисперсию можно разбавлять водой до нужной рабочей концентрации.

Показано, что очень тонкие оболочки, обеспечивающие активное выделение действующего вещества, соответствуют фазовому соотношению в дисперсной системе ≈ 50 , что практически трудно осуществимо. Для увеличения проницаемости оболочки (без уменьшения ее толщины) может быть использован такой технологический прием, как введение в ядро микрокапсулы легколетучего растворителя. Испарение растворителя на стадии формирования оболочки сопровождается повышением ее пористости, вплоть до возникновения фазовых дефектов в виде сквозных дыр, имеющих конечный наблюдаемый размер $\approx 0,5$ мкм. Такой размер не позволяет еще жидкому ядру вытекать из капсул, однако является достаточным для существенного увеличения скорости его испарения. Исследование биологической активности микрокапсул (проведенное на фирме «Хехст-Агрево», Германия) показало наибольшую эффективность капсул, при получении которых в ядро было введено 10% метилхлорида.

Проводилось изучение сравнительной токсичности исходного и микрокапсулированного эндосульфана по следующим показателям: острая токсичность (опыты на белых мышах и крысах), эмбриотоксические и генотоксические свойства, биотестирование на *Chlorella vulgaris* и препаратах сыворотки крови. Из результатов сравнительной оценки острой токсичности исходного эндосульфана и его микрокапсулированной формы следует, что их абсолютные значения токсичности соотносятся как 1:19.

В соответствии с ГОСТ 12.007-76 эндосульфан относится к первому классу опасности. Микрокапсулирование, снижающее острую токсичность эндосульфана, позволяет отнести микрокапсулированный эндосульфан по параметрам острой токсичности к третьему классу опасности.

Элементы искусственной пищи в форме микрокапсул

Искусственная икра. Известно [11] о различных способах получения искусственной белковой икры, причем способы напрямую связаны с воспроизведением химического состава икры. Общим в подходе приготовления искусственной икры с рассмотренными выше вариантами получения микрокапсулированных препара-

тов является формирование гелеобразных желатиновых икринок и создание на их поверхности защитной оболочки, которая и фиксирует форму и обеспечивает окраску.

Получение оболочки в известных синтезах белковой икры основано на дублировании желатины (коллагена) таннинами, извлеченными из чая. Окрашивание оболочки в черный цвет достигается за счет взаимодействия таннина, адсорбированного на поверхности, с растворами солей Fe^{3+} .

Все известные способы получения искусственной икры многостадийные (до восьми стадий), включающие многократные промывки. Это удорожает процесс, увеличивает энерго- и трудозатраты и ставит проблему утилизации или уничтожения промышленных стоков. Нами предложен новый способ получения искусственной икры с формированием зерна в одну стадию, при этом исключаются промежуточные операции промывки.

Основопологающая идея формирования «зерна» икры — отказ от создания поверхностной пленки на желатиновой грануле как единственного способа фиксации формы «зерна» и его окраски. В предложенном нами методе структурирование желатинового геля осуществляется за счет поперечной сшивки макромолекул коллагена по всей массе «зерна». Одновременно при этом достигается повышение температуры плавления гелеобразной основы гранулы, так что плавление икринок происходит при температуре человеческого тела, но в то же время обеспечивается и термическая стабильность — показатель, принятый для искусственной икры и равный 3 ч при 30 °С (согласно стандартам РФ).

Были разработаны две системы структурирования желатиновых гелей. Первая система: в раствор желатины вводится разбавленный водный раствор солей Fe^{3+} (это единственный ион, образующий пространственную сетку с макромолекулами коллагена, и к тому же допустимый в составе пищевого продукта). Добавление ~ 0,05% (масс.) $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ в раствор желатина в воде приводит к повышению температуры плавления геля от 26—28 до 32—34 °С. Вторая система: в раствор желатины вводится анионный полисахарид — альгинат натрия, который образует с белком электростатический комплекс. Введение в раствор желатины альгината натрия также повышает температуру плавления гелеобразной основы от 26—28 до 33—34 °С.

Различия в химической природе этих двух систем структурирования коллагена позволяют варьировать и способы формирования зерен икры. Нами разработано два способа — термотропный и ионотропный. Термотропный метод применим для обоих типов гелей, т.е. структурированных с помощью Fe^{3+} и альгинатом натрия. Он заключается в прикапывании расплавленных гелей в охлажденное растительное масло, при этом из каплей при охлаждении формируются сферические зерна — икринок. Ионотропный метод применим для геля, структурированного альгинатом натрия, вносящим в структуру карбоксильные группы. По этому методу расплавленный гель по каплям вводят в водный раствор соли кальция, например $CaCl_2$, где за счет мгновенного взаимодействия ионов Ca^{2+} и COO^- на поверхности зерна образуется фиксирующая поверхностная пленка альгината кальция, не растворимого в воде. Далее гелеобразные гранулы подвергаются окрашиванию и поверхностной обработке для придания вкусовых

качеств сухим способом, что позволяет избежать многостадийности процесса и наличия сточных вод.

В разработанной нами лабораторной установке для получения искусственной икры реализован вибрационный метод формирования зерен икры, основанный на динамическом разбиении ламинарной струи, вытекающей из фильеры и падающей в охлажденное масло. Рабочие характеристики установки: производительность 0,6 кг/ч; потребляемая мощность 200 Вт, габариты 300×200×600 мм. Были изготовлены опытные партии, проведена их дегустация и оценка в НИИ гигиены профпатологии и экологии человека с положительным результатом. Икра имеет повышенную питательную ценность и хорошие органолептические характеристики.

В дальнейшем на основе усовершенствованной рецептуры икры [12] была разработана универсальная укрупненная установка для получения гелеобразных гранул [13]. Отметим, что идеи и результаты этой работы используются в последующем проекте № 1035 (головная организация ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор») для целей микрогранулирования живых вакцин.

Микрокапсулирование рыбьего жира как эффективной пищевой добавки. В настоящее время в России выпускается и рекомендован для медицинского применения ряд препаратов на основе рыбьего жира.

В рамках нашего проекта разработана микрокапсулированная форма рыбьего жира как пищевой витаминной добавки в составе жидкой пищи (молоко, каша) с маскировкой вкуса, запаха и удобная в обращении. Для этого был использован метод микрокапсулирования в желатиновую оболочку, основанный на выделении желатина из раствора в виде коацерватных капель под действием полифосфата натрия и при изменении pH среды, а также метод полимеризации с использованием л-ксипилена. Отработаны условия получения капсул двух видов с размерами: от 400 до 1600 мкм (по первому методу) и от 100 до 400 мкм (по второму методу).

Применены две системы отверждения: глутаровым альдегидом и танином. Микрокапсулированные образцы в виде порошка имеют хорошую сыпучесть, содержание рыбьего жира в капсулах составляет 82—85% (масс.).

Резорбтивная способность микрокапсулированного рыбьего жира двух видов (введение в желудок животных в дозе 5 мг/кг) практически равнозначна при несколько более выраженной устойчивости капсул с глутаровым альдегидом (до 24 ч в кишечнике и экскрементах).

При изучении кумулятивной способности микрокапсулированного рыбьего жира патологического действия на интегральные показатели состояния животных и весовые коэффициенты внутренних органов (отношение веса органа, например печени, к весу тела животного) не выявлено. Кумуляция рыбьего жира при введении капсул, заключающаяся в накоплении витамина А в печени и увеличении его концентрации в сыворотке крови, более выражена по сравнению с некапсулированным рыбьим жиром. Это, по-видимому, связано с пролонгированным поступлением рыбьего жира из микрокапсул, в то время как рыбий жир в нативной форме усваивается неполностью. При использовании микрокапсулированного рыбьего жира в лечебных целях доза его может быть уменьшена без снижения терапевтического эффекта.

Консервация архивных и археологических материалов методом микрокапсулирования*

Проблема сохранения объектов материальной культуры, находящихся в высокой степени разрушения, требуют применения нетрадиционных методов консервации. Нами был разработан такой метод консервации и упрочнения архивных и археологических материалов путем микрокапсулирования элементов структуры объекта, достигаемого за счет нанесения поли-*л*-ксилилена из газовой фазы.

Отметим, что первые попытки использовать поли-*л*-ксилилен для консервации были сделаны Хамфри (фирма «Nova-Tran», США), однако они носили рекламный характер и не имели глубокой научной проработки в отношении последствий консервации для реставрируемых объектов.

В нашей работе объектами консервации служили архивные документы и книги и археологические материалы.

Исследования консервации документов проводились на образцах четырех видов бумаги, моделирующих основные типы бумаги документов, хранящихся в библиотеках и архивах: древесная сульфитная (В-7), древесная сульфатная (В-11), льняная (В-13) и хлопковая (В-25). При изучении возможности консервации документов, пострадавших при пожаре, в качестве объектов консервации использовали четыре вида термодеструктированной бумаги и фрагменты книг, обгоревших при пожаре библиотеки РАН в 1988 году. В качестве объектов реставрации рукописных материалов с поврежденным текстом и рисунками были использованы модели осыпающихся текстов на бумаге. При консервации сильно поврежденных книг целесообразно проводить обработку книг целиком без снятия переплета, поэтому изучалась возможность нанесения поли-*л*-ксилилена на кожу переплетов (четыре сорта кожи) и были изготовлены специальные модели книг из четырех основных видов бумаги для изучения распределения массы полимера в объеме книги.

В исследовании консервации археологических материалов были использованы археологическая шерстяная ткань и археологический войлок Пазарыкских курганов, предоставленные Институтом археологии РАН.

Отработана технология нанесения однородного покрытия поли-*л*-ксилилена на бумагу, кожу, ткани, войлок и другие материалы. Количество нанесенного полимера регулируется в зависимости от свойств объекта, подлежащего консервации. Осаждение полимера происходит во всем объеме материала, пропорционально его удельной поверхности (пористости, воздухопроницаемости). Для бумаги это хорошо иллюстрируется соответствием между воздухопроницаемостью и массой осажденного полимера. При осаждении полимера из газовой фазы осуществляется микрокапсулирование элементов структуры и залечивание дефектов и трещин на деструктурированных волокнах целлюлозы бумаги, волокнах археологической ткани, волосе археологического войлока и т.п. В отношении такого метода консервации следует, вероятно, говорить не о нанесе-

нии защитного покрытия, а о создании нового композиционного материала — композита «бумага-полимер».

Физико-механические свойства таких композитов существенно отличаются от свойств бумаги: происходит значительный рост прочностных характеристик в зависимости от количества нанесенного на бумагу поли-*л*-ксилилена. Если разрывное напряжение возрастает монотонно с увеличением количества осажденного полимера, то зависимость сопротивления излому в данном случае носит экстремальный характер. Положение максимума сопротивления соответствует моменту, когда наполнение полимером бумаги заканчивается и в дальнейшем идет его наращивание уже на поверхности. Аналогичный экстремальный характер зависимости от массы нанесенного полимера имеет и динамический модуль упругости [14].

Стабильность композитов «бумага-полимер» оценивали по изменению прочностных характеристик: разрывного напряжения и сопротивления излому в процессе термовлажностного старения (90 °С, относительная влажность 50%). Продолжительность термостатирования при 90 °С была ограничена 26 сут., что эквивалентно 50 годам хранения при 20 °С. Экстраполяция во времени разрывного напряжения с помощью эмпирической модели позволяет наглядно судить об увеличении долговечности композитов по сравнению с исходной бумагой.

Исследования показали, что кинетика изменения в процессе старения как разрывного напряжения, так и сопротивления излому композитов «бумага-полимер» существенно зависит от кислотности исходной бумаги. В случае кислых видов бумаги (В-7, В-11) сопротивление излому, несмотря на более высокое начальное значение этого параметра для композитов, в процессе старения уменьшается до значений, характерных для исходной бумаги. Большей стабильностью обладают композиты поли-*л*-ксилилена с нейтральными видами бумаги на основе льняного и хлопкового волокна, на начальной стадии старения которых наблюдается даже возрастание показателя сопротивления излому. Проведение предварительной нейтрализации кислых видов бумаги заметно увеличивает стабильность композитов [15].

На основании исследований можно заключить, что при консервации с помощью поли-*л*-ксилилена бумаги с $\text{pH} \geq 6,7$ ее долговечность увеличивается не менее, чем в 2,7 раза, а при консервации предварительно нейтрализованных кислых видов ($\text{pH} < 6,0$) бумаги — в 1,5—2,0 раза. Оптимальный вариант предварительной нейтрализации бумаги морфолином был положен в основу способа консервации, обеспечивающего необходимую стабильность композитам «бумага-поли-*л*-ксилилен» [16].

Таким образом, можно полагать, что нанесение поли-*л*-ксилилена из газовой фазы является наиболее эффективным, а иногда и единственно возможным методом консервации книг и документов, подвергшихся термоокислительной деструкции при пожаре.

Заключение

Завершая статью, сформулируем основные итоги исследования принципа микрокапсулирования и реализации его для создания микрокапсулированных и гелеобразных форм различных продуктов и препаратов.

* Работа по данному направлению проводилась в сотрудничестве с библиотекой Российской Академии наук в Санкт-Петербурге.

На основе микрокапсулированных фреонов (114B2 и 217I1) разработан принципиально новый по функциональным свойствам огнегасящий полимерный композиционный материал (ОГПКМ). Огневые испытания материала показали его высокую эффективность при защите от пожара различных объектов (отсеки летательных аппаратов, транспортная тара с пиротехническими и другими изделиями, кабельные трассы, контейнеры с бумажными носителями информации, денежными купюрами).

Применительно к фармацевтическим препаратам на примере пирасетама разработан способ микрокапсулирования лекарства в оболочку из биологически инертного поли-*l*-ксилллена методом газозофазной полимеризации мономера на поверхности дисперсных частиц. Эффект пролонгации действия препарата можно регулировать за счет изменения толщины оболочки. Метод универсален для любых твердых частиц (гидрофильных и гидрофобных). Для создания трансдермальных систем доставки лекарственных препаратов разработан способ получения гелевых матриц на основе силоксанового каучука и способ введения в них термодинамически несовместимых активных компонентов в виде мелких дисперсных равномерно распределенных частиц. Метод основан на последовательной обработке матрицы системами «растворитель—нерастворитель».

С целью снижения опасности при обращении с химическими средствами защиты растений на примере пестицида эндосульфана создана микрокапсулированная форма этого препарата.

Разработан новый способ получения искусственной черной икры, основанный на использовании гелеобразной желатиновой матрицы, содержащей природные белки. По органолептическим признакам эта белковая икра приближается к натуральной икре лососевых рыб. Реализован принцип микрокапсулирования в желатиновые оболочки рыбьего жира как пищевой добавки. Эта форма поливитаминной добавки может вводиться в рацион в составе каши, молока и т.п.

Особое направление нашей работы было посвящено проблемам консервации и реставрации архивных и археологических материалов. Показано, что для этих целей пригоден метод микрокапсулирования, осуществляемый путем газозофазной полимеризации димера *l*-ксилллена на поверхности защищаемых объектов. Этот метод позволяет получать сплошное конформное покрытие.

* * *

Выражаем глубокую благодарность соисполнителям нашей работы г-ну В.Крейничу (фирма «CDS», Дейтон, Огайо, США) и профессору Д.Понселе (Университет, Нант, Франция) за творческую помощь в разработке основных идей проекта.

Приносим глубокую благодарность д-ру Н.Р.Краузе (фирма «Хехст-Агрево», Германия) за творческое сотрудничество и испытания микрокапсулированных фармацевтических препаратов, а также д-ру В.Родину и г-ну Х.Боку (фирма «HWF», Гамбург—С. Петербург) за организацию демонстрационных испытаний огнегасящих полимерных покрытий на полигоне аэропорта г. Гамбурга.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (проект № 103-94).

ЛИТЕРАТУРА

1. Microencapsulation, Process and Applications. Ed. J. E. Vandegaer, N. Y., London: Plenum Press, 1974, p. 180.
2. Солодовник В.Д. Микрокапсулирование. М.: Химия, 1980, 216 с.
3. Microspheres, Microcapsules and Liposomes, MML-series. Ed. R. Alshady, London: Citus Books, 1999, v. 1, 2.
4. J. of Microencapsulation, New-York, London, 1997—1999, v. 12—14.
5. Асеева Р.М., Заиков Г.Е. Горение полимерных материалов. М.: Наука, 1981, 229 с.
6. Авт. свид. СССР № 1696446, 1991.
7. Патент РФ № 2161520, 2001; заявка PCT WO 99/56830 A1, 1999.
8. Босенко М.С., Вилесов А.Д., Марей В.А. и др. Ж. прикл. химии, 1999, т. 72, № 12, с. 2041—2043.
9. Encyclopedia of Composite Materials and Components. Ed. M. Grayson, N.-Y.: A Wiley-Interscience publication, 1983, p. 868—869.
10. Патент США № 3755190, 1973.
11. Толстогузов В.Б. Производство белковой зернистой икры. М.: ИНЭОС АН СССР, 1978, с. 178—214.
12. Патент РФ № 2148372, 2000.
13. Патент РФ № 2152746, 2000.
14. Вилесова М.С., Левашева Л.Г., Мухин В.Е. и др. Ж. прикл. химии, 1997, т. 70, № 7, с. 1186—1190.
15. Вилесова М.С., Лазарева С.Я., Мухин В.Е. и др. Там же, 1998, т. 71, № 3, с. 1883—1887.
16. Заявка PCT № 98/00263, 1998.