

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(НИУ «БелГУ»)**

На правах рукописи



ТИМОФЕЕВА ВИКТОРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БЕНЗОЙНОЙ И
ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ**

Специальность 1.4.10. Коллоидная химия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата технических наук

**Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Лебедева О.Е.**

Белгород – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1 СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА	12
1.1 Характеристика карбоновых кислот	12
1.2 Методы увеличения растворимости биологически активных веществ	16
1.3 Классификация твердых дисперсий	21
1.4 Методы получения твердых дисперсий	25
1.5 Процессы, происходящие при хранении и растворении твердых дисперсий	30
1.6 Выводы	33
2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1 Объекты исследования	36
2.2 Методы исследования	38
2.2.1 Получение твердых дисперсий и механических смесей бензойной и фумаровой кислот	38
2.2.2 Изучение растворимости и скорости растворения фумаровой и бензойной кислот в индивидуальном виде, в составе твердых дисперсий и физических смесей	40
2.2.3 Определение концентрации бензойной и фумаровой кислот в растворах исследуемых образцов методом капиллярного электрофореза	41
2.2.4 Определение размеров частиц	44
2.2.5 Определение фазового состава твердых дисперсий методом рентгенофазового анализа	45
2.2.6 Изучение образцов методом ИК-спектроскопии	46
2.2.7 Определение минимальной подавляющей концентрации	46
2.2.8 Изучение стабильности твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислоты	49
2.2.9 Определение вязкости растворов твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислоты	49
2.3 Выводы	50
3 ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БЕНЗОЙНОЙ И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ	51
3.1 Исследование структуры и свойств твердых дисперсий бензойной кислоты	51
3.1.1 Влияние природы полимера и его количества на	

растворимость и скорость растворения бензойной кислоты	53
3.1.2 Исследование возможных механизмов увеличения растворимости и скорости растворения бензойной кислоты	63
3.2 Исследование структуры и свойств твердых дисперсий фумаровой кислоты	73
3.2.1 Влияние природы полимера и его количества на растворимость и скорость растворения фумаровой кислоты	75
3.2.2 Исследование возможных механизмов увеличения растворимости и скорости растворения фумаровой кислоты	83
3.3 Общая характеристика процессов, протекающих при растворении твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот	92
3.4 Бактерицидные свойства и стабильность твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот	95
3.4.1 Результаты определения минимальной подавляющей концентрации бензойной кислоты в виде чистого вещества и в составе ее твердых дисперсий	95
3.4.2 Исследование стабильности твердых дисперсий бензойной кислоты	97
3.4.3 Результаты определения минимальной подавляющей концентрации фумаровой кислоты в виде чистого вещества и в составе ее твердых дисперсий	100
3.4.4 Исследование стабильности твердых дисперсий фумаровой кислоты	105
3.5 Выводы	107
4 ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БЕНЗОЙНОЙ И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ	109
4.1 Разработка нормативных документов и промышленная апробация результатов исследования	109
4.2 Выводы	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации бензойной кислоты	138
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12	139
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000	140

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Спецификации твердых дисперсий бензойной кислоты	141
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации фумаровой кислоты	142
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000	144
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Спецификации твердых дисперсий фумаровой кислоты	145
ПРИЛОЖЕНИЕ К. Титульные листы опытно-промышленных регламентов на производство твердых дисперсий бензойной кислоты	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Л. Титульные листы опытно-промышленных регламентов на производство твердых дисперсий фумаровой кислоты	147
ПРИЛОЖЕНИЕ М. Акты о внедрении технологии получения твердых дисперсий бензойной кислоты	148
ПРИЛОЖЕНИЕ Н. Акты о внедрении технологии получения твердых дисперсий фумаровой кислоты	149
ПРИЛОЖЕНИЕ П. Справка о внедрении результатов работы в учебный процесс	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Разработка продуктов, содержащих в своем составе биологически активные вещества, имеет большое значение в ветеринарии, биотехнологии, пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Однако применение целого ряда биологически активных веществ для указанной цели ограничивается их малой растворимостью в воде. Для увеличения растворимости в воде малорастворимых биологически активных веществ на практике используют различные физико-химические подходы: получение производных, уменьшение размера частиц, солюбилизацию, перевод кристаллических веществ в аморфное состояние, получение сокристаллов нескольких биологически активных веществ. Одним из самых перспективных считается метод получения твердых дисперсий. Принцип этой технологии заключается в диспергировании биологически активных веществ в гидрофильных наполнителях, самыми распространенными из которых являются гидрофильные полимеры.

В связи с ростом резистентности штаммов, устойчивых к традиционным антибактериальным препаратам, увеличилось количество исследований биологически активных веществ, альтернативных антибиотикам, то есть обладающих бактерицидными и бактериостатическими свойствами. Карбоновые кислоты обладают антимикробным потенциалом благодаря липофильным свойствам их недиссоциированной формы, которая проникает через плазматическую мембрану микроорганизма посредством простой пассивной диффузии. Увеличение растворимости кислоты может способствовать повышению её биологической эффективности в качестве антимикробного вещества. Бензойная и фумаровая кислоты обладают сочетанием бактерицидного и бактериостатического действия и низкой токсичностью по отношению к млекопитающим, что позволяет использовать их в качестве альтернативы антибиотикам, особенно в ветеринарной практике. Так, согласно требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», продовольственное сырье животного происхождения должно поступать от животных, которые не

подвергались воздействию антибиотиков, введенных перед убоем до истечения сроков их выведения из организмов таких животных. Замена антибиотиков на бензойную или фумаровую кислоту позволит обеспечить соблюдение нормативов при условии повышения растворимости кислот. Разработка составов и технологии твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с антимикробными характеристиками и изучение коллоидно-химических механизмов повышения содержания кислот в растворах является актуальной научной задачей, а установление природы повышения растворимости позволит направленно регулировать свойства дисперсий.

Степень разработанности темы. Имеются публикации иностранных и отечественных авторов по получению и применению твердых дисперсий различных биологически активных веществ, в том числе – карбоновых кислот. Однако по литературным данным не было выявлено информации о применении технологии твердой дисперсии к бензойной и фумаровой кислотам. Коллоидные и физико-химические свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с поливинилпирролидоном (ПВП) К-12, К-17, К-25 и К-30, равно как и свойства их твердых дисперсий с полиэтиленгликолем (ПЭГ) молекулярной массой 1000, 1500 и 4000 ранее не исследованы.

Цель работы: выявить механизмы изменения растворимости бензойной и фумаровой кислот в составе твердых дисперсий, разработать составы и технологию получения твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот, обеспечивающих при растворении в воде увеличение концентрации растворенных кислот.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Провести выбор оптимальных носителей для твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот.

2. Определить содержание бензойной и фумаровой кислот в растворах, полученных из твердых дисперсий, и сопоставить его с растворами, приготовленными из смесей компонентов аналогичного состава или индивидуальных кислот; установить оптимальное соотношение компонентов в составе твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот.

3. Выявить коллоидно-химические закономерности растворения в воде твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с выбранными носителями.

4. Обосновать и экспериментально разработать технологию получения твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот.

5. Изучить антимикробную активность полученных твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот.

6. Оценить стабильность твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот при хранении.

Научная новизна. Установлены закономерности повышения растворимости бензойной и фумаровой кислот в составе их твердых дисперсий с гидрофильными полимерами, заключающиеся в одновременном повышении равновесной растворимости, обусловленном возрастанием поверхностной энергии за счет увеличения дисперсности, и эффективной растворимости за счет образования коллоидных растворов с участием молекул полимеров.

Предложен механизм стерической стабилизации коллоидных частиц кислот в водной фазе, заключающийся в образовании агрегатов из ядра, содержащего частицы кислоты, и окружающих его гидрофильных молекул полимера-носителя. Доказано, что адсорбция молекул полиэтиленгликоля на поверхности частиц кислоты происходит за счет образования водородных связей между карбоксильной группой кислот и гидроксильной группой полимера. Выявлены зависимости величины растворимости кислот от молекулярной массы полимеров и от их содержания в твердых дисперсиях. Показано, что максимальное содержание кислот в водном растворе достигается при использовании в составе дисперсий полиэтиленгликоля ПЭГ-4000 или поливинилпирролидона К-12 в массовом соотношении кислота:полимер, равном 1:9.

Установлено, что коллоидные растворы бензойной и фумаровой кислот, образующиеся при растворении твердых дисперсий с полиэтиленгликолем ПЭГ-4000 и поливинилпирролидоном К-12, обладают антимикробными свойствами, сопоставимыми или превышающими антимикробные свойства истинных растворов индивидуальных кислот.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Установлены особенности формирования твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с полиэтиленгликолями и поливинилпирролидонами, специфика взаимодействия между их компонентами и характер растворения, выявлены причины повышения растворимости бензойной и фумаровой кислот в составе их твердых дисперсий с полимерными носителями, определен механизм образования коллоидных растворов в изучаемых системах. Установленные закономерности позволяют обоснованно выбирать состав твердых дисперсий и направленно регулировать их свойства.

Обоснованы и экспериментально подтверждены составы твердых дисперсий, которые обеспечивают максимальное повышение содержания кислот в воде в сравнении со смесями компонентов аналогичного состава и с индивидуальными кислотами: твердые дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ-4000, бензойной кислоты с ПВП К-12, фумаровой кислоты с ПЭГ-4000 и фумаровой кислоты с ПВП К-12 в соотношении кислота : полимер 1:9.

Показано, что твердые дисперсии указанных составов демонстрируют стабильность основных физических и коллоидно-химических характеристик в течение 24 месяцев, обладают значительной противомикробной активностью при растворении в воде и готовы к практическому применению без дальнейшей обработки.

Разработана технология получения для применения в ветеринарии твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с гидрофильными полимерами полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном в соотношении компонентов кислота: полимер 1:9.

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили результаты фундаментальных и прикладных исследований отечественных и зарубежных ученых, посвященных разработке и опыту применения технологии получения твердых дисперсий для моделирования свойств биологически активных веществ. В исследовании применены информационно-аналитический поиск и библиографический анализ,

микробиологический анализ, статистический анализ и комплекс физико-химических методов анализа: капиллярный электрофорез, метод динамического рассеивания света, рентгенофазовый анализ, сканирующая электронная микроскопия, ИК-спектроскопия.

Положения, выносимые на защиту:

- критерии выбора полимеров-носителей для твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот;
- обоснование и экспериментальное подтверждение возможности повышения концентрации малорастворимых в воде бензойной и фумаровой кислот путем растворения их твердых дисперсий с гидрофильными полимерами - полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном;
- механизм повышения содержания бензойной и фумаровой кислот в водных растворах при их приготовлении из твердых дисперсий кислот с ПЭГ и ПВП;
- результаты изучения стабильности твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ и ПВП;
- результаты изучения минимальной подавляющей концентрации бензойной и фумаровой кислот в отношении *E. coli* в растворах их твердых дисперсий;
- состав, технология получения и коллоидно-химические свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ и ПВП, обладающих антимикробными свойствами.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность обеспечена проведением экспериментов с помощью комплекса современных физико-химических методов исследования с использованием сертифицированного и поверенного оборудования, применением методов статистической обработки данных.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы были представлены на международных и всероссийских конференциях и форумах: XXXI Российская молодежная научная конференция

«Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2021); Международный молодежный научный форум «Ломоносов – 2021» (Москва, 2021); Международный молодежный научный форум «Ломоносов – 2022» (Москва, 2022); IX Всероссийская научная молодежная школа-конференция (Москва, 2022); Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии – 2023» (Курск, 2023); VI Международный симпозиум «Innovations in Life Sciences» (Белгород, 2024); Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии – 2024» (Курск, 2024).

Внедрение результатов исследований. Результаты исследований внедрены в учебный процесс при подготовке бакалавров по направлению 04.03.01 «Химия», магистров по направлениям 04.04.01 «Химия» и 18.04.01 «Химическая технология». Разработаны опытно-промышленные регламенты на производство твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000. Выпуск опытных партий твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 осуществлен на предприятии ООО «Агровет» (г. Белгород).

Публикации. Результаты исследований, отражающие основные положения диссертационной работы, изложены в 8 научных публикациях, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий и международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора. Автором теоретически обоснована и экспериментально подтверждена возможность получения твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с поливинилпирролидонами и полиэтиленгликолями. Проведен комплекс работ по разработке экспериментальных методик, подбору оптимальных условий проведения эксперимента, проведению экспериментальных исследований, анализу, обработке

и интерпретации полученных результатов, формулировке выводов. Принято участие во внедрении результатов работы.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, основной части (четырёх глав), заключения, списка литературы, приложений. Работа изложена на 150 страницах текста, включающего 13 таблиц, 32 рисунков, список литературы из 145 источников, 13 приложений.

1 СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

1.1 Характеристика карбоновых кислот

Карбоновые кислоты различают по нескольким критериям: по количеству атомов углерода, по числу карбоксильных групп в молекуле (одно-, двух- и полиосновные), а также по наличию циклов в молекуле (алифатические, циклические, гетероциклические и ароматические). На их физические свойства влияет выраженная степень ассоциации вследствие формирования водородных связей, которые являются одними из самых прочных – их энергия составляет около 29 кДж/моль. Монокарбоновые кислоты с 1–3 атомами углерода – бесцветные жидкости, хорошо смешивающиеся с водой в любых пропорциях. Кислоты с 4–9 атомами углерода представляют собой маслянистые жидкости с невысоким показателем растворимости в воде. С увеличением длины углеводородного радикала растворимость в воде карбоновых кислот заметно уменьшается. Дикарбоновые (начиная с янтарной) и ароматические кислоты (например, бензойная) – твердые, плохо растворимые в воде вещества [1-3].

Карбоновые кислоты – важнейшие участники метаболизма, накапливающиеся в клетках растений и животных. Они образуются при распаде жиров, белков и углеводов (диссимиляция), а также синтезируются (анаболизм) внутри клетки, для поддержания жизнедеятельности клетки и организма, выполняя роль ключевых промежуточных продуктов обмена веществ.

Данная группа соединений активно используется в качестве сырья для химической промышленности: при производстве поверхностно-активных веществ, инсектицидов, в производстве полупродуктов для получения термопластов смазочных материалов.

Так, жирные кислоты используют в качестве сырья в производстве полупродуктов для получения термопластов, в производстве сложноэфирных смазочных материалов, при получении низкотемпературных пластификаторов, в пищевой промышленности, в производстве пленкообразователей, для изготовления мыла, изготовления лекарственных препаратов.

В течение многих лет люди использовали натуральные продукты для консервирования пищевых продуктов, включая уксусную, лимонную или бензойную и сорбиновую кислоты. Биогенное происхождение, наряду с низкой токсичностью, низкой стоимостью и хорошей стабильностью при использовании с различными матрицами и при различных воздействиях окружающей среды, привело к их широкому использованию в пищевой промышленности. В этом контексте органические кислоты используются в качестве антимикробных и противогрибковых средств для снижения концентрации патогенных микроорганизмов, которые присутствуют в пищевых продуктах или на поверхности оборудования. Многие органические кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная, молочная, лимонная, бензойная кислоты, разрешены к использованию в качестве пищевых и кормовых добавок, как на территории РФ и стран таможенного союза, так и на территории ЕС. Органические кислоты и их производные применяются для борьбы с широким спектром видов микроорганизмов, начиная от бактериальных патогенов и заканчивая плесневыми грибами, продуцирующими микотоксины. Среди наиболее известных пищевых патогенов, на которые нацелено действие органических кислот, можно выделить такие микроорганизмы как *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejunii*, *Yersinia enterocolitica*, вибрионы и грибы, продуцирующие микотоксины [4-7].

Карбоновые кислоты обладают антимикробным потенциалом благодаря липофильным свойствам их недиссоциированной формы, которая проникает через плазматическую мембрану микроорганизма посредством простой пассивной диффузии. Из-за этого карбоновые кислоты намного эффективнее в качестве антимикробных средств по сравнению с сильными неорганическими кислотами, антимикробное воздействие которых в основном ограничено поверхностью клетки. В 1998 году Рассел и Диес-Гонсалес впервые предложил анионную модель, согласно которой антимикробное действие карбоновых кислот обусловлено наличием их недиссоциированной формы в растворе. В зависимости от значений рН окружающей среды и рK_a органические кислоты могут проникать через

мембрану бактериальной клетки в недиссоциированной форме. Дальнейшая диссоциация кислоты в цитозоле и накопление протонов внутри микробной клетки приводит к внутриклеточному подкислению, что нарушает метаболические функции клетки. Чтобы преодолеть снижение pH, микроорганизмы активируют протонные насосы, таким образом повышая осмотическое давление в клетке. Анион RCOO^- также нарушает процессы репликации ДНК в клетках микроорганизмов. Сочетание этих факторов подавляет размножение и рост микроорганизмов, что приводит к бактериостатическому и фунгиостатическому или бактерицидному и фунгицидному эффектам органических кислот [8].

С развитием антибактериальной терапии использование карбоновых кислот в клинических условиях утратило актуальность; однако в связи с ростом резистентности штаммов, устойчивых к нескольким антибактериальным препаратам, увеличилось количество исследований по изучению химических веществ альтернативных антибиотикам, обладающих бактерицидными и бактериостатическими свойствами. Так, использование уксусной кислоты в пропитке повязок при лечении раневых инфекций эффективно против *P. Aeruginosa*, *Acetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* и *Candida*. Лимонная кислота также используется в перевязочных материалах для лечения инфицированных ран, возникающих в результате ожогов или язв диабетической стопы; ее используют в растворах для фиксации катетеров, целью снижения микробной контаминации. Дезинфицирующие средства с использованием лимонной и молочной кислот доказали свою эффективность против различных патогенов в том числе с *SARS-CoV-2*. Бензойная и сорбиновая кислоты широко применяются в качестве пищевых консервантов благодаря своим антимикробным свойствам, которые помогают продлить срок годности различных продуктов. Их используют для защиты кондитерских изделий, фруктовых напитков, сыра, мясных продуктах и многих других товаров. Однако в клинических целях их применение достаточно ограничено. В медицинской практике концентрированные растворы бензойной и салициловой кислот применяются в качестве средств для химической некротомии – специально или специально при лечении ран от ожогов, где они

способствуют уничтожению поврежденных тканей. Что касается сорбиновой кислоты, то она используется в основном в качестве эффективного пищевого консерванта, препятствующего росту плесени и дрожжей, и широко применяется в пищевой промышленности для защиты различных продуктов [9].

Бензойная кислота – одноосновная ароматическая кислота, представляет собой твердое кристаллическое вещество без цвета со специфическим запахом, малорастворимое в воде. Бензойная кислота широко применяется в химической промышленности как сырьё для органического синтеза, в частности для производства фенола, бензоилхлорида и пластификаторов (гликолей), для изготовления красителей [10].

Бензойная кислота известна своим фунгицидным и бактериостатическим действиями в сочетании с низкой токсичностью. Антимикробное действие кислоты связано с ее влиянием на ферментную систему, а также снижением рН внутри клетки патогена с последующим замедлением развития и гибелью микроорганизма. Благодаря своим антисептическим свойствам данный компонент используется в пищевой промышленности в качестве природного консерванта (E210) при производстве продуктов питания и напитков. Как продукт промышленного синтеза он находит применение в парфюмерно-косметической и химической промышленности, а также используется в сельском хозяйстве. Кроме того, его активно применяют в медицинской практике при лечении генетических заболеваний, связанных с нарушением цикла мочевины в организме, и в других отраслях [11-13].

Фумаровая кислота – двухосновная алифатическая кислота, транс-изомер бутендиовой, представляет собой белый кристаллический порошок, не обладающий запахом и имеющий кисловатый вкус. Кислота слабо растворяется в воде, не гигроскопична, устойчива к действию кислорода и изменению температуры. Она выполняет значимую функцию, участвуя в основных реакциях, обеспечивающих энергетический обмен, поддержание структуры и активацию ферментов в организме. В частности, кислота является важнейшим компонентом цикла трикарбоновых кислот, обеспечивая процессы образования энергии.

Фумаровая кислота способствует образованию высокоэнергетических соединений, которые могут накапливать энергию в виде АТФ в условиях стресса для живых организмов. Быстрое образование АТФ из фумаровой кислоты позволяет сохранить запасы глюкозы для дальнейшего синтеза гликогена и аскорбиновой кислоты, что обуславливает применение ее в качестве адаптогена в медицине и ветеринарии [14].

Фумаровая кислота применяется в пищевой промышленности и сельском хозяйстве в качестве регулятора кислотности и консерванта, так как оказывает бактериостатическое действие [7, 15]. В химической промышленности кислота используется в производстве синтетических высыхающих масел, пластификаторов, а также имеет множество потенциальных промышленных применений, начиная от производства синтетических смол и заканчивая биоразлагаемыми полимерами. Практически все исследования токсических свойств фумаровой кислоты показывают, что она не обладает токсичностью [16-19].

Бензойная и фумаровая кислоты активно применяются в различных сферах человеческой деятельности, то же время низкая их растворимость в воде позволяют предположить, что увеличение биологической эффективности бензойной и фумаровой кислот, посредством увеличения их растворимости в воде, является перспективной научной задачей химической технологии.

Разработка систем бензойной и фумаровой кислот с повышенной относительно базового соединения эффективностью имеет важное значение для создания новых продуктов, использование которых перспективно в таких областях как ветеринария, медицина, биотехнология, а также в пищевой и косметической промышленности. Одним из ключевых направлений в разработке таких продуктов является модификация свойств малорастворимых веществ посредством включения их в состав твердых дисперсий [20].

1.2 Методы увеличения растворимости биологически активных веществ

С целью увеличения растворимости в воде малорастворимых биологически активных веществ на практике используют различные физико-химические

подходы: получение солей кислот и сокристаллов, уменьшение размера частиц, солубилизацию, перевод кристаллических веществ в аморфное состояние и получение твердых дисперсий биологически активных веществ (БАВ).

Многие малорастворимые вещества представляют собой либо слабые кислоты, либо слабые основания, и растворимость этих веществ в водных средах часто улучшается, если они переведены в форму соли. Важно отметить, что образование соли часто приводит к увеличению энергии кристаллической решетки из-за внутримолекулярных ионных взаимодействий, о чем свидетельствует повышение температуры плавления.

Процесс растворения твердого вещества связан с разрушением его кристаллической решетки, то есть с разрывом межмолекулярных (молекулярная решетка) или межионных (ионная решетка солей) связей, что требует затраты определенного количества энергии. Источником энергии, необходимой для разрушения кристаллической решетки, является ион-дипольное взаимодействие - процесс образования новых связей между ионами (или молекулами) растворенного вещества и молекулами растворителя, называемый сольватацией. Если сумма свободной энергии сольватации катионных и анионных частей соли в растворителе превышает энергию кристаллической решетки соли, то происходит её растворение. В случае воды этот процесс называется гидратацией.

Термодинамически процесс гидратации солей может быть описан следующей формулой (1.1):

$$\Delta G_{\text{раствор}} = \Delta G_{\text{катион}} + \Delta G_{\text{анион}} - \Delta G_{\text{кр.реш.}} \quad (1.1)$$

Здесь $\Delta G_{\text{раствор}}$, $\Delta G_{\text{катион}}$ и $\Delta G_{\text{анион}}$ - молярные свободные энергии Гиббса гидратации соли, ее катионов и анионов соответственно, $\Delta G_{\text{кр.реш.}}$ - энергия кристаллической решетки [21]. Таким образом, растворимость соли зависит не только от кристаллической структуры соли, но и от свойств растворителя.

Получение сокристаллов является одним из способов повышения растворимости малорастворимых кристаллических веществ. Сокристаллы

представляют собой твердые кристаллические вещества, в узлах кристаллической решетки которых, находятся две или более различных химических соединения [22]. Эти соединения связаны между собой за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий, таких как, ван-дер-ваальсовы силы, водородные связи и π -стэкинг. Возможность получения сокристаллов обусловлена тем фактом, что образование связей между функциональными группами малорастворимого вещества и коформера термодинамически более выгодно по сравнению с внутримолекулярными взаимодействиями между молекулами отдельных веществ, составляющих сокристалл.

Изменение растворимости малорастворимого вещества из его сокристалла обусловлено влиянием коформера и может быть объяснено следующими формулами (1.2, 1.3):



$$K_{sp} \approx [A]^{\alpha}[B]^{\beta} \quad (1.3)$$

Здесь K_{sp} - растворимость сокристалла, А и В – малорастворимое вещество и его коформер соответственно, α , β – стехиометрические коэффициенты А и В в сокристалле $A_{\alpha}B_{\beta}$. Из формул 1.2 и 1.3 следует, что растворимость сокристаллов зависит от концентрации коформера в растворе, увеличение концентрации коформера в растворе снижает растворимость основного вещества. Основным преимуществом стратегии получения сокристаллов малорастворимого вещества является то, что, помимо повышения растворимости, эти соединения являются кристаллическими по своей природе с определенной стехиометрией, что улучшает их стабильность в твердом состоянии [23, 24].

Большинство методов, направленных на повышение растворимости малорастворимых веществ посредством изменения физико-химических свойств, основаны на уравнениях Гиббса-Фрейндлиха-Освальда (формула 1.4) и Нернста-Бруннера (формула 1.5):

$$\ln (C_r/C_0) = 2\sigma V_m/rRT \quad (1.4)$$

$$C_r = C_0 \exp(2\sigma V_m / rRT) \quad (1.5)$$

где C_r – растворимость вещества в высокодисперсном состоянии; C_0 – растворимость крупных частиц вещества; σ – поверхностное натяжение; V_m – молярный объем; r – радиус частиц; R – газовая постоянная и T – абсолютная температура [25].

Эти способы основаны на увеличении площади поверхности путем уменьшения размера частиц, находящихся в твердом состоянии, оптимизации процесса смачивания поверхности растворимого вещества и снижении толщины пограничного слоя вокруг частиц.

Уменьшение размера частиц является одной из наиболее распространенных стратегий, используемых для увеличения растворимости малорастворимых веществ. При микронизации малорастворимого вещества отношение площади поверхности к объему растворителя увеличивается, что обеспечивает большее взаимодействие между ними и, как следствие, увеличение растворимости относительно образца с большим размером частиц.

Среди различных методов микронизации наиболее распространены струйное измельчение, шаровое измельчение и штифтовое измельчение, а также контролируемая кристаллизация во время сублимационной сушки, которая предполагает выращивание мелких частиц из отдельных молекул путем контролируемого осаждения из перенасыщенного раствора [26-28].

Использование поверхностно-активных веществ (ПАВ) для регулирования свойств систем является распространенным приемом, используемым в химической технологии.

Благодаря амфифильному строению молекулы ПАВ способны адсорбироваться на поверхности раздела фаз системы, что сопровождается уменьшением свободной энергии системы и приводит к образованию термодинамически и агрегативно устойчивых коллоидных растворов [29]. Добавление поверхностно-активных веществ потенциально может уменьшить образование зародышей и кристаллизацию в результате либо изменения вязкости системы, либо изменения энергии взаимодействия на границе раздела фаз [30].

Способность поверхностно-активных веществ повышать растворимость или ингибировать кристаллизацию зависит от химической структуры растворяемого вещества и поверхностно-активного вещества, температуры и pH.

Вещества, в молекулах которых отсутствуют ионизируемые группы, обладающие умеренной липофильностью ($\log P$ между 1 и 3), демонстрируют относительно низкое сродство к солюбилизации поверхностно-активными веществами и являются кандидатами для использования соразтворителя [31].

В общем случае, растворимость малорастворимого вещества в системе соразтворителей может быть описана следующей формулой (1.6):

$$\log S_{mix} = f \log S_c + (1 - f) \log S_w \quad (1.6)$$

где S_{mix} - растворимость вещества в смеси растворителей; S_c - растворимость вещества в соразтворителе; S_w - растворимость вещества в воде, f - доля соразтворителя в смеси растворителей [32].

Формула 1.6 показывает, что в линейном масштабе растворимость будет возрастать экспоненциально с увеличением доли соразтворителя.

Малорастворимые вещества зачастую обладают кристаллическим строением. Когда кристаллическое вещество нагревается, оно плавится при температуре $T_{пл}$; затем, когда расплав медленно охлаждается, молекулы имеют достаточно времени, чтобы переместиться из своего текущего местоположения в термодинамически стабильную точку кристаллической решетки, восстанавливая кристаллическую структуру [33]. Однако, если расплав внезапно охладить, он может перейти в переохлажденное жидкое состояние. При дальнейшем охлаждении система остается в равновесии до достижения температуры стеклования, ниже которой она переходит в неравновесное состояние (эластичное) состояние и переходит в стекловидное (аморфное) состояние. Свободная энергия вещества в аморфном состоянии выше, чем в кристаллическом, и молекулы или атомы могут постепенно переходить в высокоупорядоченное кристаллическое состояние, если их поддерживать при определенной температуре в течение длительного времени.

Аморфные твердые вещества обладают более высокой скоростью растворения, чем их кристаллические аналоги, и в процессе их растворения концентрация вещества в растворе может превышать концентрацию насыщенного раствора вещества в кристаллическом состоянии (т.е. вещества в аморфном состоянии способны образовывать пересыщенный раствор) [34]. Несмотря на то, что вещества в аморфном состоянии обладают более высокой кинетической растворимостью, как правило такие растворы термодинамически нестабильны, что приводит к явлениям релаксации, зарождения и роста кристаллов после достижения перенасыщения в среде растворения [35].

Вещество в пересыщенном растворе в конечном итоге восстановит свою равновесную растворимость, поскольку аморфная форма преобразуется в стабильную кристаллическую. В связи с этим аморфные вещества, как правило, не разрабатываются как таковые для коммерческого применения, а комбинируются с другими веществами, которые могут стабилизировать аморфное состояние в твердой фазе и/или продлевать перенасыщенное состояние раствора вещества. Одним из таких подходов является технология получения твердой дисперсии. В этом случае гидрофобное вещество диспергируется в матрице, формируя твердую дисперсию. Такой метод позволяет значительно улучшить растворимость и биодоступность активных веществ, благодаря увеличению их контактной поверхности с растворителем и облегчению их высвобождения в соответствующих средах.

1.3 Классификация твердых дисперсий

Твердые дисперсии являются двух- или многокомпонентными коллоидными системами, состоящими из дисперсной фазы и дисперсионной среды. В исследованиях, посвященных фармацевтическому применению твердых дисперсий, дисперсную фазу часто называют носителем. В настоящей работе этот термин также применяется в данном значении.

Классификация твердых дисперсий была впервые введена Чиу и Ригельманом, которые разделили твердые дисперсии на шесть групп: простые

эвтектические смеси, твердые растворы, растворы стекла и суспензии стекла, аморфные осадения в кристаллическом носителе, соединение или комплексные соединения и комбинации предыдущих пяти типов [36]. Эта классификация была широко принята и цитировалась в течение длительного периода времени. Однако в последние годы было предложено несколько модификаций в системе классификации [37].

При классификации твердых дисперсий по типу носителя выделяют четыре поколения, которые подробно рассмотрены и изучены в литературе. Твердые дисперсии первого поколения были описаны Секигути и Оби как эвтектические смеси, в которых как дисперсная фаза, так и носитель существовали в кристаллической форме [38]. Кинетическая растворимость биологически активного вещества из таких дисперсий значительно ниже по сравнению с твердыми дисперсиями на основе аморфных носителей по причине их большей термодинамической стабильности. Второе поколение твердых дисперсий представляют собой дисперсии, дисперсная фаза которых распределена в аморфных, как правило, полимерных носителях. Биологически активное вещество в таких дисперсиях находится в состоянии пересыщенного твердого раствора, получение таких систем позволяет уменьшать размер частиц дисперсной фазы практически до молекулярного уровня, улучшать их смачиваемость [39]. Носителями твердых дисперсий третьего поколения могут быть смеси поверхностно-активных веществ и полимеров, профиль растворения биологически активного вещества из которых обусловлен поверхностной активностью дисперсионной среды или ее самоэмульгирующими свойствами. Эти носители, кроме того, могут уменьшить рекристаллизацию вещества дисперсной фазы и тем самым улучшить стабильность твердой дисперсии [40]. Наконец, твердые дисперсии четвертого поколения содержат в своем составе носители-сополимеры, которые являются бифункциональными по своей природе и обладают солубилизирующими, а также поверхностно-активными свойствами. Данные носители не являются ионогенными, поэтому их растворимость не зависит от изменения pH, что делает эти носители подходящими для разработки твердых

дисперсий. Примерам носителей для твердых дисперсий четвертого поколения являются: поливинилкапролактан-поливинилацетат-полиэтилен солюбилизатор гликолевого трансплантата-сополимера [41, 42].

При альтернативной классификации бинарных твердых дисперсий на основе физического состояния дисперсной фазы и дисперсионной среды было выделено 6 классов [37]:

1. Класс С – С: кристаллическая дисперсная фаза, диспергированная в кристаллической дисперсионной среде.

2. Класс С – А: кристаллическая дисперсная фаза, диспергированная в аморфной дисперсионной среде.

3. Класс А – С: аморфная дисперсная фаза, диспергированная в кристаллической дисперсионной среде.

4. Класс А – А: аморфная дисперсная фаза, диспергированная в аморфной дисперсионной среде.

5. Класс М – С: молекулярно диспергированная дисперсная фаза, диспергированная в кристаллической дисперсионной среде.

6. Класс М – А: молекулярно диспергированная дисперсная фаза, диспергированная в аморфной дисперсионной среде.

Твердые дисперсии класса С – С и класса С – А содержат кристаллическую дисперсную фазу в кристаллических или аморфных носителях. В твердых дисперсиях этих классов повышение растворимости в воде дисперсной фазы зачастую ниже, чем в твердых дисперсиях классов А – С и А – А, так как для растворения кристаллического вещества дисперсной фазы требуется больше энергии для разрушения кристаллической решетки. Образование кристаллической дисперсной фазы в процессе производства или хранения может быть обусловлено ее высокой тенденцией к кристаллизации, высокой температурой плавления, отсутствием молекулярного взаимодействия между дисперсной фазой и дисперсионной средой [43]. Помимо этого, низкая концентрация дисперсионной среды и неправильно подобранный способ приготовления (медленная скорость

охлаждения или медленная скорость удаления растворителя) также может способствовать кристаллизации вещества дисперсной фазы [44].

У твердых дисперсий класса С – А дисперсная фаза зачастую кристаллизуется в процессе хранения [45].

При изготовлении твердых дисперсий класса С – С в качестве дисперсионной среды используются сахара и кристаллические полимеры [46].

Преимуществом этих классов дисперсий является более высокая химическая и физическая стабильность кристаллической дисперсной фазы в сравнении с ее аморфной формой.

Твердые дисперсии класса А – С и класса А – А содержат аморфную дисперсную фазу в кристаллических или аморфных носителях. Твердые дисперсии этих классов часто значительно увеличивают растворимость вещества дисперсной фазы в сравнении с чистым веществом [47-49].

В твердых дисперсиях класса А – А дисперсная фаза часто взаимодействует с дисперсионной средой посредством водородных связей, Ван-дер-Ваальсовых сил, что играет значительную роль в ингибировании процесса осаждения дисперсной фазы в раствор и физической стабилизации в составе твердой дисперсии [50].

Недостатком этих классов твердых дисперсий является физическая нестабильность вследствие нестабильности аморфной формы дисперсной фазы [51,52].

Твердые дисперсии класса М – С и класса М – А включают молекулярно-диспергированную дисперсную фазу, расположенную в кристаллических или аморфных носителях, и формируются благодаря высокой совместимости и сильным молекулярным взаимодействиям между компонентами твердой дисперсии. Твердые дисперсии класса М – С и класса М – А отличаются хорошими показателями растворимости и высокой физической стабильностью.

При приготовлении твердых дисперсий класса М – С дисперсная фаза и дисперсионная среда могут совместно кристаллизоваться с образованием сокристаллов. Эти системы можно определить как «кристаллический комплекс,

который состоит из двух или более молекулярных частиц, удерживаемых вместе нековалентными силами». Большинство из них показали хорошую растворимость, а также физическую стабильность [53].

В твердых дисперсиях класса М – А дисперсная фаза смешивается однородно в аморфной матрице на молекулярном уровне, создавая однофазную аморфную систему. В разработке твердых дисперсий этого типа крайне важно найти подходящий носитель, который смешивается и может образовывать сильное молекулярное взаимодействие с веществом дисперсной фазы. Кроме того, выбор технологии изготовления важен для успешного производства твердых дисперсии класса М – А [37].

Как правило, реальную твердую дисперсию трудно однозначно отнести к какому-либо классу, так как весьма часто она неоднородна и представляет собой сочетание различных классов.

1.4 Методы получения твердых дисперсий

Существует несколько основных способов получения твердых дисперсий: метод совместного плавления, метод «замешивания», метод удаления растворителя метод совместного помола. Методы могут комбинироваться, а также иметь различные технологические приемы реализации на практике. В настоящей работе основное внимание уделяется твердым дисперсиям, включающим биологически активные вещества, поэтому далее иногда используется это выражение для наименования компонента твердой дисперсии.

Метод совместного измельчения (механохимический способ, метод помола) – это недорогой и легко масштабируемый подход для производства твердых дисперсий. При использовании данной технологии малорастворимое вещество и носитель смешиваются и размалываются при помощи мельниц. Метод совместного помола может значительно уменьшить размер частиц веществ, а также может преобразовывать малорастворимые кристаллические вещества в аморфную форму. Предполагается, что механизм, по которому происходит это фазовое превращение,

обусловлен взаимодействием вещества и носителя или накоплением дефектов кристаллической решетки [54-57].

При сравнении его эффективности с другими методами изготовления, например, такими как методы плавления, удаления растворителя и соосаждение, было установлено, что твердые дисперсии, полученные методом совместного помола, являются более гетерогенными, образуют наименьшее количество взаимодействий между веществом и носителем, и показывают самую низкую физическую стабильность [58].

Метод «замешивания» является разновидностью метода совместного измельчения. Отличие заключается в присутствии некоторого количества летучего растворителя в помолочной смеси компонентов. Растворитель способствует более эффективному измельчению, посредством его проникновения в межкристаллическое пространство дисперсной фазы [59].

Метод совместного плавления является одним из часто применяемых при приготовлении твердой дисперсии. В процессе производства смесь вещества и носителя нагревается до температуры плавления компонентов с последующим охлаждением расплава, что приводит к включению вещества в матрицу полимера. На следующем этапе производства полученную массу измельчают [60].

Достоинствами данного метода являются простота реализации, возможность получать твердые дисперсии с малым размером частиц дисперсной фазы и возможность получения аморфной формы кристаллического вещества.

Основными ограничениями для применения данного метода получения твердых дисперсий являются совместимость и смешиваемость компонентов в расплавленном состоянии, отсутствие химических реакций и деградации при термической обработке [61-63].

При реализации данного метода используются такие технологические приемы как экструзия расплава и агломерация расплава. Экструзия и агломерация горячего расплава включают в себя сильное сдвиговое смешивание расплавленной массы, что может привести к более гомогенной дисперсии, уменьшению размеров частиц дисперсной фазы, увеличению возможности взаимодействия вещества с

полимером, удалению кислорода и влаги из смеси. Кроме того, экструзия горячего расплава обеспечивает непрерывный производственный процесс, что делает его пригодным для крупномасштабного производства.

Охлаждение расплава так же может быть осуществлено различными способами: охлаждение при комнатной температуре, принудительное с использованием охлаждающих установок, жидкого азота, охлаждение пленки и спрея. Модификации в процессе охлаждения оказывают влияние на скорость и степень разделения фаз; как правило, чем выше скорость охлаждения, тем труднее сформироваться кристаллической решетке [64-66].

Метод удаления растворителя является широко используемым методом для приготовления твердых дисперсий в небольших масштабах. Метод включает две стадии: растворение физической смеси будущей дисперсной фазы и носителя в общем растворителе или смеси растворителей и удаление растворителя с получением твердой массы. Полученную твердую массу затем дробят и измельчают. При использовании данного метода может быть предотвращена термическая деградация биологически активного вещества или полимеров, так как процесс можно проводить без интенсивного нагревания [67].

В процессе отработки технологии получения твердой дисперсии данным методом основными задачами являются подбор общего растворителя или их смеси и подбор режима охлаждения [68-69].

Как правило, используются растворители с низкой температурой кипения, такие как метанол, этанол, ацетон и хлороформ или их смеси, которые могут растворять максимальное количество физической смеси биологически активное вещество - носитель. Предварительный нагрев растворителя может улучшить растворимость физической смеси и способствовать формированию более гомогенной системы [70-72].

Вторая задача состоит в том, чтобы предотвратить разделение фаз и создать более однородную систему посредством отработки режима охлаждения смеси. Во время удаления растворителя частицы биологически активного вещества могут кристаллизоваться или отделяться от носителя из-за их высокой молекулярной

подвижности в растворителе. Температура и скорость процесса удаления являются двумя решающими факторами, которые играют важную роль в явлениях разделения фаз. Сушка при высокой температуре может повысить молекулярную подвижность дисперсной фазы и носителя, способствуя разделению фаз, однако высокая температура также может привести к слишком быстрому удалению растворителя и, следовательно, к сокращению времени, доступного для разделения фаз. Для решения этой проблемы были отработаны различные технологические приемы, такие как вакуумная сушка, распылительная сушка, сублимационная сушка, распылительная сублимационная сушка [73-75].

В методе вакуумной сушки растворы компонентов сушат путем применения вакуума при умеренной температуре (обычно 50–80 °С зависит от растворителя). Этот метод прост в эксплуатации, а умеренная температура может снизить риск деградации в отличие от метода плавления. Несмотря на эти преимущества, применение вакуумной сушки ограничено по той причине, что это медленный процесс при относительно высокой температуре приводят к высокому риску разделения фаз дисперсии.

Распылительная сушка – часто встречающийся способ удаления растворителя при изготовлении твердых дисперсий, поскольку она обеспечивает быстрое испарение растворителя, что снижает риск разделения фаз и способствует более однородной структуре. В этом методе растворы активного вещества и носителя распыляются в виде мелких капель в потоке нагретого газа, что позволяет быстро испарить растворитель благодаря большой площади поверхности капель. В результате за считанные секунды формируются мелкие твердые дисперсионные частицы. Помимо быстрого испарения, получение готового продукта в виде мелких частиц и, как следствие, отсутствие дополнительного этапа помола, является еще одним преимуществом технологии распылительной сушки [76].

Сублимационная сушка, также известная как лиофилизация, позволяет работать при низкой температуре, что может эффективно минимизировать риск разделения фаз и деградации. В процессе сублимационной сушки растворы БАВ-носитель погружаются в жидкий азот до тех пор, пока они полностью не замерзнут,

следующим этапом замороженные растворы осушаются, как правило, под вакуумом. Основным ограничением метода сублимационной сушки является низкая температура замораживания большинства органических растворителей, что затрудняет поддержание растворителя в замороженном состоянии во время сублимации. Кроме того, низкие температуры замедляют процесс сушки и, следовательно, могут способствовать разделению фаз. Чтобы преодолеть эти ограничения, были разработаны сублимационная сушка распылением, сверхбыстрая сублимационная сушка [37, 77, 78].

В отличие от других методов производства твердых дисперсий с участием растворителя, при использовании метода совместного осаждения выделение фазы биологически активного вещества и полимера происходит посредством введения в смесь компонентов антирастворителя. После этого осадок фильтруют, промывают и сушат от остаточного растворителя. Этот метод имеет несколько преимуществ по сравнению с методом удаления растворителя: одновременное осаждение может значительно снизить риск разделения фаз, метод не требует повышенной температуры, можно использовать менее летучие растворители.

Выбор технологии изготовления твердой дисперсии оказывает значительное влияние на физико-химические свойства конечного продукта. В связи с этим выбор метода получения имеет большое значение при планировании эксперимента. Так, если необходимо получить твердую дисперсию класса С-С или С-А, рекомендуется использовать такие методы как совместное измельчение, плавление с последующим медленным охлаждением или метод удаления растворителя с низкой скоростью испарения.

Аморфная форма кристаллического малорастворимого вещества в составе твердой дисперсии (класс А-С и А-А) образуется при получении твердой дисперсии методом совместного измельчения, плавлением с последующим быстрым охлаждением или методом удаления растворителя с высокой скоростью испарения.

С целью получения молекулярно-диспергированной дисперсной фазы (класс М-А и М-С) целесообразно использовать метод плавления с последующим

охлаждением спрея в потоке жидкого азота или методом удаления растворителя с сублимационной сушкой [37].

С целью получения результата, в процессе отработки технологии производства твердой дисперсии помимо подбора компонентов, пригодных для производства, и технологических режимов необходим контроль физико-химических свойств твердой дисперсии. В зависимости от результатов контроля свойств производится корректировка технологического процесса и /или состава.

1.5 Процессы, происходящие при растворении и хранении твердых дисперсий

Общепринятый в настоящее время ряд возможных механизмов увеличения растворимости малорастворимых веществ в составе их твердых дисперсий включает в себя: уменьшение размера частиц, уменьшение их агломерации, увеличение смачивания поверхности, формирование растворимых комплексов, формирование кристаллических полиморфов, преобразование малорастворимого вещества в аморфную форму.

Одним из самых простых способов повышения растворимости вещества в воде является уменьшение размера его частиц [79]. Твердая дисперсия, состоящая из малорастворимого вещества и гидрофильного носителя, обладающих хорошей смешиваемостью друг с другом, и полученная в результате быстрого затвердевания расплава или быстрого осушения раствора компонентов, как правило, формирует микрогетерогенную или ультрамикрогетерогенную дисперсию. При контакте твердой дисперсии с водой гидрофильный носитель растворяется, дисперсная фаза высвобождается в раствор в виде очень мелких частиц. Уменьшение размера частиц, в свою очередь, вызывает увеличение площади поверхности частиц дисперсной фазы, поэтому ее контакт со средой растворения растет, и, следовательно, увеличивается и растворимость [80]. Описано несколько твердых дисперсий с использованием плохо растворимых в воде веществ, небольшие размеры частиц которых были основными причинами наблюдаемого увеличения растворимости [81-83]. Считается, что присутствие очень мелких частиц в среде

растворения может уменьшить агломерацию и, таким образом, также улучшить растворимость [84].

Наиболее распространенным механизмом, посредством которого твердые дисперсии увеличивают растворимость слаборастворимых в воде кристаллических веществ, является превращение их в аморфное состояние. Термодинамически аморфные твердые вещества проявляют более высокую растворимость, скорость растворения, давление паров и молекулярную подвижность по сравнению с их соответствующим кристаллическим состоянием. Это связано с тем, что для растворения кристаллического материала требуется дополнительная энергия, чтобы разрушить кристаллическую решетку, чего нет в аморфном материале [85-87].

В тех случаях, когда полимерным носителям не удается создать полностью аморфное состояние дисперсной фазы, они все же могут быть способны улучшить растворимость путем образования метастабильных кристаллических полиморфов малорастворимого вещества, которые проявляют более высокую растворимость, в сравнении с кристаллической формой вещества [88, 89].

Комплексы включения образуются, когда неполярная молекула или её неполярная часть, называемая «гость», внедряется в полость другой молекулы или группы молекул, которая называется «хозяин». Наиболее распространенными носителями и комплексообразователями являются циклодекстрины. Также, известно, что водорастворимые комплексы с малорастворимыми веществами могут образовывать нециклические олигосахариды, а также полисахариды [90-92].

Повышение растворимости веществ из их твердых дисперсий при использовании в качестве матрицы веществ-дезинтегрантов, связано со способностью носителя улучшать смачиваемость вещества [93-95].

Увеличение растворимости малорастворимых веществ благодаря применению амфифильных поверхностно-активных веществ обусловлено уменьшением поверхностного натяжения между дисперсной фазой и растворителем, а также улучшением свойств смачивания и мицеллярной растворимости веществ. Гидрофобное ядро мицелл солюбилизует

малорастворимые вещества, в то время как гидрофильная оболочка обеспечивает их суспензирование в водной среде [96].

Установлено, что твердые дисперсии имеют высокую степень пористости. Степень пористости также зависит от свойств носителя: твердые дисперсии, содержащие линейные полимеры, формируют более крупные и пористые частицы по сравнению с теми, которые содержат сетчатые полимеры, что, в свою очередь, способствует более высокой скорости их растворения. Повышенная пористость твердых дисперсных частиц также ускоряет высвобождение веществ дисперсной фазы [97].

Во время растворения твердых дисперсий ключевой задачей является ингибирование осаждения малорастворимого вещества. По мере растворения твердые дисперсии генерируют микро- или наночастицы, растворимость вещества дисперсной фазы первоначально повышается, но при достижении концентрации пересыщенного раствора происходит его осаждение. При введении в состав твердой дисперсии носителя - ингибитора осаждения, концентрация вещества в растворе стабилизируется на уровне пересыщенного раствора. Таким образом, при разработке твердых дисперсий следует выбирать носители / вспомогательные вещества, которые могут эффективно ингибировать осаждение веществ [98, 99]. Предполагается, что наличие взаимодействия малорастворимое вещество-полимер играет существенную роль в ингибировании осаждения во время растворения твердой дисперсии [100, 101]. Наличие водородных связей между веществом дисперсной фазы и носителем упоминалось для поливинилпирролидона [102], полисахарида [56], с производными целлюлозы [103].

В большинстве случаев увеличение растворимости вещества дисперсной фазы обусловлено сочетанием нескольких механизмов.

Твердые дисперсии, частично или полностью аморфные, термодинамически нестабильны. Аморфные или молекулярно диспергированные вещества, часто подвержены кристаллизации в процессе хранения [85, 104]. Аналогичным образом, некоторые носители могут существовать в термодинамически неустойчивых состояниях в твердых дисперсиях и претерпевать изменения со временем [105].

Физическая нестабильность твердых дисперсий, такая как разделение фаз с последующей кристаллизацией, может снизить скорость растворения активных ингредиентов. Молекулярная подвижность является ключевым фактором, определяющим стабильность аморфных фаз, поскольку даже при очень высокой вязкости, ниже температуры стеклования, подвижность молекул аморфной фазы достаточна для кристаллизации. Следует отметить, что в некоторых случаях целесообразно использовать кристаллическую матрицу, поскольку диффузия в такой матрице происходит намного медленнее.

Аморфные носители могут ингибировать кристаллизацию дисперсной фазы, посредством образования ион-дипольных взаимодействий и межмолекулярных водородных связей с молекулами дисперсной фазы, влияя на кинетику нуклеации и температуру стеклования вещества дисперсной фазы. Увеличение температуры стеклования относительно температуры хранения может снизить молекулярную подвижность твердых дисперсионных систем, с ожидаемым увеличением физической стабильности [106-108]. Образование связей между веществом дисперсной фазы и полимерами, приводит к более высокой смешиваемости и физической стабильности компонентов твердых дисперсий [109, 110].

Ингибировать кристаллизацию аморфной дисперсной фазы возможно за счет снижения скорости образования зародышей кристалла. Есть предположение, что полимеры-носители, такие как поливинилпирролидон, и гидроксипропилметилцеллюлоза увеличивают кинетический барьер образования зародышей кристалла, пропорциональный концентрации полимера, и таким образом замедляют кристаллизацию [100].

Стратегии стабилизации дисперсной фазы от перекристаллизации в процессе хранения в значительной степени зависят от свойств диспергируемого вещества. Оптимальным методом преодоления этой проблемы представляется комбинирование различных подходов.

1.6 Выводы

Бензойная и фумаровая кислоты находят активное применение в различных областях человеческой деятельности, однако их низкая растворимость

предполагает, что задача повышения их эффективности путем повышения их растворимости в воде является перспективной задачей для химической технологии. Разработка систем на основе бензойной и фумаровой кислот с повышенной относительно индивидуального соединения эффективностью имеет важное значение для создания новых продуктов, использование которых перспективно в таких областях как ветеринария, медицина, биотехнология, а также в пищевой и косметической промышленности.

С целью увеличения растворимости в воде малорастворимых биологически активных веществ на практике используют различные физико-химические подходы: получение солей кислот и сокристаллов, уменьшение размера частиц, солубилизацию, перевод кристаллических веществ в аморфное состояние. Одним из подходов к решению этой задачи является технология получения твердых дисперсий. В этом случае гидрофобное вещество диспергируется в матрице, образуя твердую дисперсию. Этот метод позволяет значительно повысить растворимость и биодоступность активных веществ за счет увеличения их контактной поверхности с растворителем и облегчения их высвобождения в соответствующих средах.

Метод удаления растворителя является распространенным способом приготовления твердых дисперсий в небольших масштабах и включает две стадии: растворение физической смеси будущей дисперсной фазы и носителя в общем растворителе или смеси растворителей, а затем удаление растворителя для получения твердой массы. Полученную твердую массу затем дробят и измельчают. Этот метод позволяет избежать термической деградации биологически активных веществ или полимеров, так как процесс можно проводить без интенсивного нагревания.

На основе анализа и обобщения литературных данных можно сделать вывод о том, что создание твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот представляет собой актуальную задачу для научного исследования. Также проведенный анализ литературных данных продемонстрировал, что твердые дисперсии представляют собой обширный и разнообразный класс систем, которые

значительно различаются по своим физико-химическим свойствам и характеристикам. В связи с этим стало очевидным, что для эффективного применения конкретных типов дисперсий необходимо провести их детальное и всестороннее изучение. Это позволит не только лучше понять их поведение в различных условиях, но и оптимизировать их использование в практических приложениях.

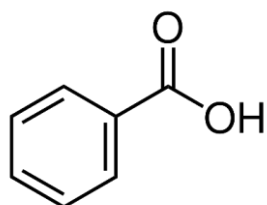
2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

В результате анализа литературных источников, публикаций и патентов в качестве объектов экспериментального исследования были выбраны бензойная и фумаровая кислоты, обладающие низкой растворимостью в воде.

Бензойная кислота квалификации ч, производства "ХромЛаб", Россия. Синонимы: Бензолкарбоновая кислота; карбоксибензол; фенилмуравьиная кислота; бензолметановая кислота; Benzoic acid; Benzeneformic acid; Benzenemethonic acid.

Молекулярная формула – C_6H_5OH , структурная формула:



Регистрационные номера:

РПОХВ: ВТ-000212

CAS: 65-85-0

RTECS: DG0875000

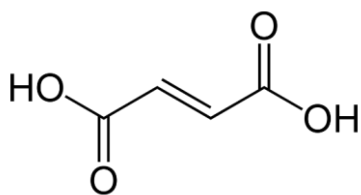
ЕС: 200-618-2

Физико-химические свойства: бесцветные кристаллы со специфическим запахом, температура плавления 122 °С, температура разложения 370 °С. Бензойная кислота плохо растворима в воде – 0,29 г/100г, хорошо растворима в полярных органических растворителях (ацетоне, метаноле, этиловом эфире) и малорастворима в неполярных растворителях (толуоле, н-гексане). $pK_a=4,21$.

Фумаровая кислота квалификации ч, производства ООО "КурскХимПром", Россия.

Синонимы: (Е)-Бутендиовая кислота; транс-этилен-1,2-дикарбоновая кислота; транс-бутендиовая кислота; фумаровая кислота; 2-Butenedioic acid (2E)-; 2-Butenedioic acid (E)-; but-2-enedioic acid.

Молекулярная формула – $\text{H}_4\text{C}_4\text{O}_4$, структурная формула



Регистрационные номера:

РПОХВ: ВТ-000125

CAS: 110-17-8

RTECS: LS9625000

ЕС: 203-743-0

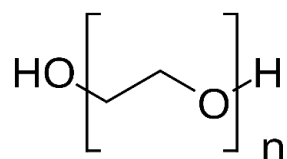
Физико-химические свойства: бесцветные или белые кристаллы без запаха, температура плавления $287\text{ }^{\circ}\text{C}$, температура разложения $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Фумаровая кислота плохо растворима в воде – $0,7\text{ г/100г}$, хорошо растворима в этаноле, серной кислоте, диэтиловом эфире и малорастворима в четырёххлористом углероде, хлороформе и ацетоне, нерастворима в бензоле. $\text{pK}_{a1} = 3,03$ и $\text{pK}_{a2} = 4,54$.

В качестве полимеров-носителей твердых дисперсий использовали:

Полиэтиленгликоли (ПЭГ) со средними значениями молекулярной массы 950-1050, 1400-1600 и 3500-4500 г/моль, производства ООО «Завод синтанолов», Россия.

Синонимы: макрогол, поли(оксиэтилен).

Брутто-формула формула $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, структурная формула



Регистрационные номера:

CAS: 25322-68-3

RTECS: TQ 3675000

ЕС: 500-038-2

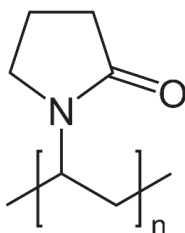
Физико-химические свойства: воскоподобные, белого или белого с желтым оттенком цвета твердые вещества, без вкуса и запаха. Температура плавления 65-

72°C. Температура разложения 300°C. Полиэтиленгликоли легко растворимы в воде и полярных органических растворителях (ацетон, метанол, этанол), не растворимы в чистых углеводородах.

Поливинилпирролидоны (ПВП) К-12, К-17, К-25 и К-30 со средними значениями молекулярной массы 2000-3000, 7000-11000, 28000-34000 и 44000-54000 г/моль, соответственно, производства BASF, Германия.

Синонимы: повидон, povidonum, PVP.

Брутто-формула: $C_{6n}H_{9n}+2N_nO_n$, структурная формула



Регистрационные номера:

CAS: 9003-39-8

RTECS: TR8370000

ЕС: 618-363-4

Физико-химические свойства: гигроскопичные, аморфные, белого или белого с желтым оттенком цвета твердые вещества со специфическим запахом. Температура плавления 150-180°C. Температура разложения 170 °C. Поливинилпирролидоны легко растворимы в воде и других полярных растворителях (ацетонитрил, метанол, этанол) практически нерастворимы в эфире и углеводородах.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Получение твердых дисперсий и механических смесей бензойной и фумаровой кислот

В настоящей работе построение эксперимента заключалось в подборе оптимальных составов для получения образцов твердых дисперсий кислот с повышенной растворимостью кислоты. Целью экспериментов было получение стабильной твердой дисперсии кислоты, обеспечивающей при растворении более

высокое содержание кислоты в растворе по сравнению со значением растворимости индивидуальной кислоты.

За начальные условия принимали концентрацию органической кислоты в растворителе, отвечающую растворимости кислоты в данном растворителе при заданной температуре, а также параметры перемешивания и сушки.

Далее варьировали вид полимера и соотношение полимер/кислота в составе дисперсии.

Для оценки воспроизводимости технологии твердой дисперсии варианты составов, обеспечившие максимальное содержание кислоты в растворе, подвергали растворению трижды, соблюдая неизменность параметров эксперимента. Полученные партии образцов твердых дисперсий сравнивали по параметрам: содержание кислоты в твердой дисперсии и ее содержание в водной фазе.

Изготовление образцов твердых дисперсий и механических смесей бензойной и фумаровой кислот проводили на базе производственной лаборатории ООО «Агровет».

Для получения образцов твердых дисперсий был выбран метод «удаления растворителя». Рассчитанные количества биологически активного вещества и полимера-носителя совместно растворяли в этаноле, при перемешивании на магнитной мешалке MS7-H550-Pro («DLAB Scientific», Китай). Этиловый спирт добавлялся в объеме, достаточном для полного растворения компонентов. Удаление этанола из смеси осуществляли в сушильном шкафу MC-80-01-СПУ (АО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия), при температуре $75 \pm 2^\circ\text{C}$, до постоянной массы твердой дисперсии.

Механическую смесь компонентов готовили в ступке путем смешения сухих порошков сырья в течение 1 минуты.

Твердые дисперсии бензойной кислоты с полиэтиленгликолями представляют собой воскоподобную, непрозрачную твердую массу белого цвета. Твердые дисперсии фумаровой кислоты с полиэтиленгликолями представляют собой воскоподобную, непрозрачную твердую массу желтого цвета.

Твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот с поливинилпирролидонами внешне представляют собой стеклообразную, прозрачную, твердую массу светло-желтого цвета.

2.2.2 Изучение растворимости и скорости растворения фумаровой и бензойной кислот в индивидуальном виде, в составе твердых дисперсий и физических смесей

Испытания проводили на базе производственной лаборатории ООО «Агровет». С целью изучения растворимости навески образцов были взяты с таким расчетом, чтобы образовывался насыщенный раствор биологически активного вещества. В коническую колбу с образцом в количестве, примерно в 5 раз превышающем растворимость данного вещества в воде, приливали 100 мл дистиллированной воды. Затем колбы помещали на магнитную мешалку с термостатированием MS7-H550-Pro («DLAB Scientific», Китай), и перемешивали при температуре 20 ± 2 °C при скорости оборотов мешалки 100 об/мин. Через 24 часа дозатором (АО «Термо Фишер Сайентифик», Россия) отбиралась проба раствора объемом 2 мл.

Для определения скорости растворения в коническую колбу с образцом в количестве, примерно в 5 раз превышающем растворимость данного вещества в воде, приливали 100 мл воды дистиллированной. Затем колбы помещали на магнитную мешалку с термостатированием MS7-H550-Pro («DLAB Scientific», Китай), и перемешивали при температуре 20 °C при скорости оборотов мешалки 100 об/мин. Пробы раствора, в объёме 5 мл, отбирали дозатором (АО «Термо Фишер Сайентифик», Россия) через временные интервалы 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин., с параллельным восполнением среды растворения до исходного объема тем же растворителем.

Фильтрацию проб проводили через шприцевые насадки с фильтром из ацетата целлюлозы с размерами пор 0,2 мкм (ЗАО «Владипор»). Содержимое каждой пробы центрифугировали Armed CH 90-1S («Shanghai Medical Instruments

Co. Ltd.», Китай) и измеряли концентрацию исследуемого вещества в водной фазе методом капиллярного электрофореза.

Изменение растворимости определялось как отношение концентрации биологически активного вещества в растворе твердой дисперсии или физической смеси к концентрации чистого вещества.

Здесь и далее термином «растворимость» обозначено суммарное содержание кислоты в растворе, включающее диссоциированные и недиссоциированные молекулы и коллоидные частицы.

2.2.3 Определение концентрации бензойной и фумаровой кислот в растворах исследуемых образцов методом капиллярного электрофореза

Испытание проводили на базе производственной лаборатории ООО «Агровет». Содержание бензойной и фумаровой кислот в растворах чистого вещества, их твердых дисперсий и физических смесей с полимерными носителями определяли методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель-205» (ГК «Люмекс», Россия). Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Эльфоран версия 4.2.5.

Типичные электрофореграммы бензойной и фумаровой кислот представлены на рисунках 2.1 и 2.2.

Приготовление растворов стандартных образцов бензойной и фумаровой кислот осуществлялось растворением 15 мг стандартного образца бензойной или фумаровой кислоты с последующим доведением объема раствора стандартного образца до 100 мл дистиллированной водой.

Приготовление растворов испытуемых образцов проб, отобранных в ходе изучения растворимости и скорости растворения твердых дисперсий и физических смесей бензойной и фумаровой кислот, осуществлялось разбавлением 1 мл отобранной пробы с последующим доведением объема раствора испытуемого образца до 100 мл водой дистиллированной.

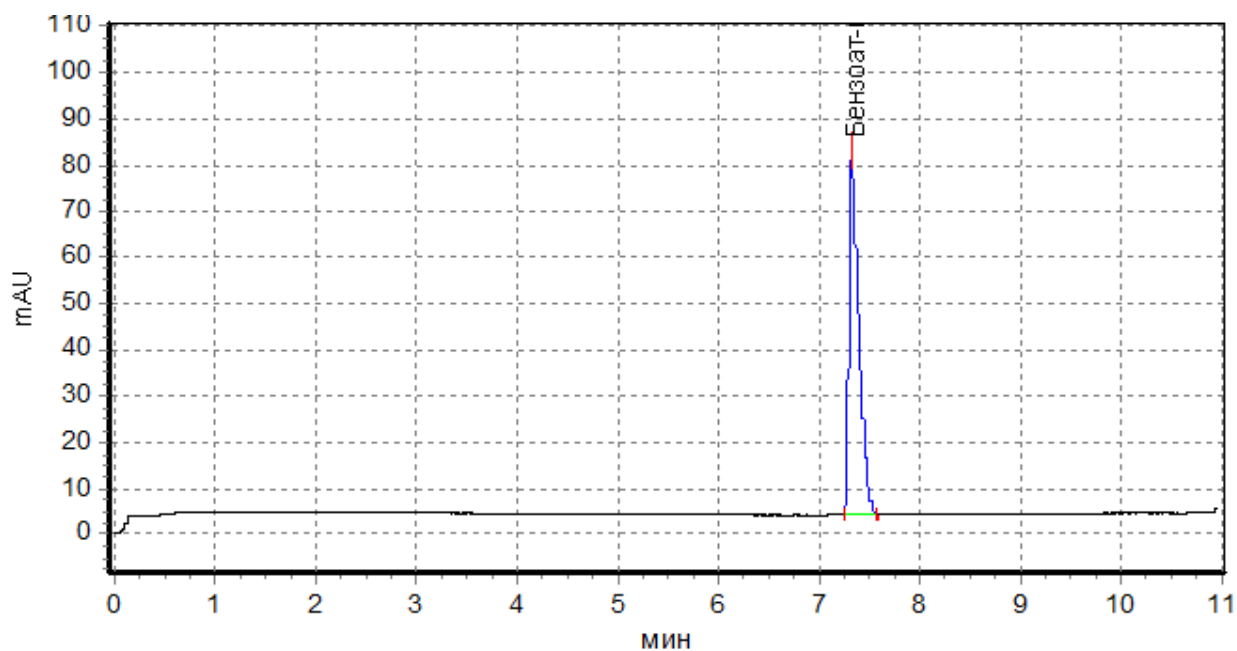


Рисунок 2.1 – Электрофореограмма бензойной кислоты. Время миграции пика бензоат-иона составляет около 7-8 минут

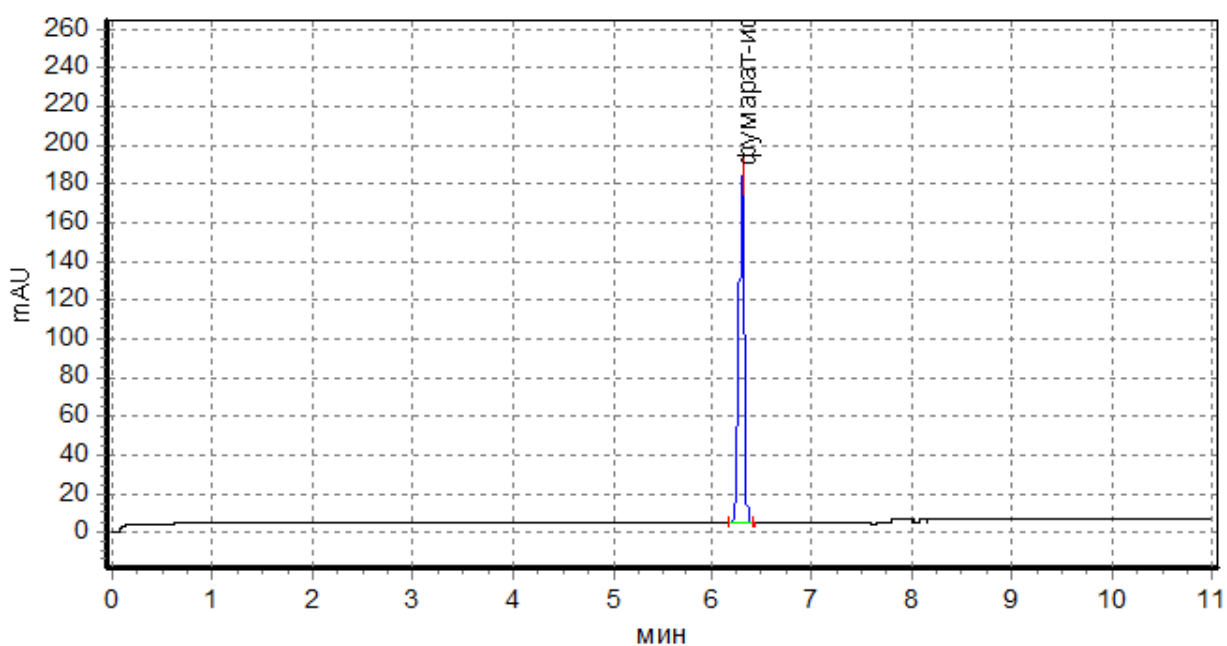


Рисунок 2.2 – Электрофореограмма fumarовой кислоты. Время миграции пика фумарат-иона составляет около 6-7 минут

Приготовление растворов испытуемых образцов проб, отобранных в ходе изучения стабильности твердых дисперсий бензойной и fumarовой кислот, осуществлялось растворением 100 мг твердой дисперсии с последующим

доведением объёма раствора испытуемого образца до 100 мл дистиллированной водой.

Непосредственно перед анализом проводили фильтрацию растворов через шприцевые насадки с фильтром из ацетата целлюлозы с размерами пор 0,2 мкм (ЗАО «Владипор»). Содержимое каждой пробы центрифугировали на центрифуге Armed CH 90-1S («Shanghai Medical Instruments Co. Ltd.», Китай) и измеряли концентрацию исследуемого вещества в водной фазе методом капиллярного электрофореза. Каждую пробу анализировали в 3 повторностях.

Регистрировали электрофореграммы растворов стандартных и испытуемых растворов при следующих условиях:

- внутренний диаметр капилляра 75 мкм, эффективная длина капилляра 68 см, полная длина капилляра 75 см;
- буферный раствор содержал 86,4 ммоль/ л фосфатного буфера; 0,09 ммоль/ л цетилтриметиламмония бромида и 13,5 % (об.) изопропанола;
- длина волны 190 ± 2 нм;
- температура 20°C;
- напряжение -15 кВ;
- давлении - 10 мбар.

На полученных электрофореграммах проверяли правильность автоматической разметки пиков и при необходимости корректировали ее.

Содержание кислоты в % в испытуемом образце определяли согласно формуле (2.1):

$$x = \frac{S1 \cdot m0 \cdot V1 \cdot P0}{S0 \cdot m1 \cdot V0} \quad (2.1),$$

где:

S_0 – площадь пика бензоат- или фумарат-иона на электрофореграмме раствора стандартного образца, усл.ед.;

S_1 – площадь пика бензоат- или фумарат-иона на электрофореграмме раствора испытуемого образца, усл. ед.;

m_0 – навеска стандартного образца, мг;

m_1 – навеска испытуемого образца, мг;

V_0 – объем приготовленного раствора стандартного образца, мл;

V_1 – объем приготовленного раствора испытуемого образца, мл;

P_0 – содержание кислоты в стандартном образце, %:

Содержание кислоты в % в стандартном образце P_0 определяли согласно формуле (2.2):

$$P_0 = \frac{(100 - W_0)}{100} * \text{сод.} \quad (2.2)$$

где:

сод. – содержание кислоты в стандартном образце по паспорту, %;

W_0 – содержание влаги в стандартном образце по паспорту, %.

Увеличение растворимости определялось как отношение концентрации биологически активного вещества в растворе твердой дисперсии или физической смеси, к концентрации чистого вещества.

В настоящей работе обработка полученных данных производилась при помощи офисного пакета приложений «Microsoft Office, 2010», включая табличный процессор «Microsoft Excel».

При формировании однородной выборки, равной 3 ($n=3$), показатели продемонстрированы в виде среднего арифметического [111].

2.2.4 Определение размеров частиц

Определение размеров частиц в растворах твердых дисперсий выполняли на кафедре общей химии Института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Размеры частиц и индекс полидисперсности в растворах твердых дисперсий оценивали методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц и дзета-потенциала серии Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Великобритания).

Для оценки распределения частиц по размерам и индекса полидисперсности исследуемые образцы суспензировали в 1,5 мл воды дистиллированной и помещали в кювету.

Использовались следующие условия измерения:

- температура образца – 25 °C;
- время термостатирования – 120 с;
- вязкость дисперсионной среды – 0,8872 мПа x с;
- коэффициент преломления дисперсионной среды – 1,330;
- коэффициент преломления образца – 1,590;
- абсорбция образца – 0,010;
- вязкость образца: считается равной вязкости дисперсионной среды;
- продолжительность измерения – автоматическая («по умолчанию»);
- количество измерений – 3;
- интервал между измерениями – 0 с.

Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Zetasizer версии 7.12.

2.2.5 Определение фазового состава твердых дисперсий методом рентгенофазового анализа

Определение фазового состава твердых дисперсий осуществляли на базе Центра коллективного пользования «Технологии и Материалы НИУ «БелГУ». Фазовый состав оценивали методом рентгенофазового анализа на дифрактометре Rigaku Ultima IV (CuK α – излучение) (Rigaku Corporation, Япония).

Пробоподготовка исследуемых образцов не требовалась. Рентгенограммы исследуемых образцов регистрировались в следующих условиях:

- использование CuK α – излучения;
- диапазон съемки по 2θ : 5 – 60°;
- шаг съемки – 0,02°;
- напряжение – 40 кВ;
- ток трубки – 30 мА;
- использование в качестве наполнителя масла вазелинового.

Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения Integral Intensity.

2.2.6 Изучение образцов методом ИК-спектроскопии

Исследования образцов методом ИК-спектроскопии с Фурье преобразованием проводились на кафедре общей химии Института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

ИК-спектры бензойной, фумаровой кислот, полиэтиленгликоля 4000, поливинилпирролидона К-12 и их твердых дисперсий регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (ООО «Инфраспек», Россия).

Пробоподготовка заключалась в прессовании смеси бромида калия с изучаемым образцом в соотношении 1:0,04 соответственно. Прессование осуществляли в слабом вакууме с усилием 7,8 т в пресс-форме (ПФ 13, ООО «Инфраспек», Россия).

Регистрация ИК-спектров исследуемых образцов проводилась при следующих параметрах:

- тип данных- пропускание;
- количество сканов –10;
- разрешение – 4,000 см⁻¹;
- аподизация –Нортон-Бир средняя;
- диапазон от 5500 до 400 см⁻¹.

В качестве фонового спектра использовался спектр бромида калия.

Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения FSpec 4.03.01.12 0.

2.2.7 Определение минимальной подавляющей концентрации

Исследования минимальной подавляющей концентрации (МПК) образцов проводились на базе Белгородской испытательной лаборатории ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Исследовались МПК бензойной и фумаровой кислот, а также их твердых дисперсий с полиэтиленгликолями и поливинилпирролидонами на штаммы *E. coli* в опытах «in vitro», методом серийных разведений.

Для определения МПК заданные концентрации растворов исследуемых образцов вносили в питательную среду, которую затем засеивали культурой *E. coli* и после инкубации оценивали наличие или отсутствие видимого роста микроорганизма.

Определение минимальной подавляющей концентрации фумаровой кислоты и ее твердых дисперсий проведено методом серийных разведений в бульоне. В качестве ориентировочной МПК фумаровой кислоты взята концентрация 29,71 г/л, соответственно ориентировочная МПК 10% твердых дисперсий фумаровой кислоты соответственно составила 297,1 г/л.

Для приготовления рабочих растворов исследуемых образцов навеску фумаровой кислоты массой около 0,297 г или твердой дисперсии фумаровой кислоты массой около 2,97 г, растворяли в мерной колбе вместимостью 10 мл в дистиллированной воде, нагретой до температуры 50-55 °С. Полученный раствор обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 15-20 мин. и охлаждали до температуры 20-25 °С.

Для приготовления разведений рабочих растворов в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона, дозатором со стерильным наконечником вносили рабочий раствор в количестве 0,5 мл, перемешивали и новым стерильным наконечником переносили 0,5 мл раствора из первой пробирки во вторую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона, и т.д. до получения необходимого диапазона разведений испытуемых образцов. Таким образом получили ряд разведений с концентрациями фумаровой кислоты 29,7 г/л, 14,86 г/л, 7,48 г/л, 3,31 г/л, 1,86 г/л и концентрациями твердых дисперсий фумаровой кислоты – 297,1 г/л, 148,6 г/л, 74,28 г/л, 37,1 г/л, 18,56 г/л.

Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь *E. coli*, эквивалентную 0,5 по стандарту МакФарланда, разведенную в 100 раз. По 0,5 мл инокулюма вносили в каждую пробирку, содержащую по 0,5 мл соответствующего разведения исследуемого образца. Конечная концентрация *E. coli* в каждой пробирке составила примерно 5×10^5 КОЕ/мл.

Пробирки закрывали стерильными металлическим колпачками и инкубировали в обычной атмосфере при температуре 35 °С в течение 24 ч.

Для определения наличия роста *E. coli* пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. МПК определяли по наименьшей концентрации исследуемого образца, которая подавляла видимый рост *E. coli*.

Определение МПК бензойной кислоты и ее твердых дисперсий проведено методом серийных разведений в агаре.

В качестве ориентировочной МПК бензойной кислоты взята концентрация 1,952 г/л, соответственно ориентировочная МПК 10% твердых дисперсий бензойной кислоты составила 19,52 г/л.

Принцип метода заключается в посеве тестируемых микроорганизмов на чашки Петри с агаром, содержащим последовательные разведения исследуемых образцов.

Для приготовления рабочих растворов исследуемых образцов навеску бензойной кислоты массой около 0,195 г или твердой дисперсии бензойной кислоты массой около 0,195 г, растворяли в мерной колбе вместимостью 10 мл в воде дистиллированной, нагретой до температуры 50-55 °С. Полученный раствор обрабатывали в ультразвуковой ванне в течение 15-20 мин. и охлаждали до температуры 20-25 °С.

Для приготовления разведений рабочих растворов в первую пробирку, содержащую 5 мл воды дистиллированной, дозатором со стерильным наконечником вносили рабочий раствор в количестве 5 мл, перемешивали и новым стерильным наконечником переносили 5 мл раствора из первой пробирки во вторую пробирку, содержащую 5 мл воды дистиллированной, и т.д. до получения необходимого диапазона разведений испытуемых образцов. Таким образом получили ряд разведений с концентрациями бензойной кислоты 1,952 г/л, 0,976 г/л, 0,488 г/л, 0,244 г/л, 0,122 г/л, 0,061 г/л и концентрациями твердых дисперсий бензойной кислоты – 19,52 г/л, 9,76 г/л, 4,88 г/л, 2,44 г/л, 1,22 г/л, 0,61 г/л.

Далее к 2 мл каждого разведения исследуемых образцов добавляли 18 мл разогретого до 50 °С жидкого агара.

Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь *E. coli*, эквивалентную 0,5 по стандарту Мак Фарланда, разведенную в 10 раз.

Инокулом вносили посредством бактериологической петли диаметром 3,0 мм в каждую чашку Петри, содержащую по 2 мл соответствующего разведения исследуемого образца и 18 мл агара.

После инокуляции чашки Петри оставляли при комнатной температуре для подсыхания, далее перевернули и инкубировали при температуре 35 °С в течение 24 ч.

Для определения наличия роста *E. coli* чашки Петри помещали на темную поверхность. МПК определяли по наименьшей концентрации исследуемого образца, которая подавляла видимый рост *E. coli*.

2.2.8 Изучение стабильности твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислоты

Изучение стабильности проводили на базе производственной лаборатории ООО «Агровет».

При хранении твердых дисперсий может происходить изменение их физико-химических свойств, что способно неблагоприятно сказаться на их эффективности.

В ходе эксперимента исследуемые образцы твердых дисперсий были заложены на хранение при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60\pm 5\%$.

Контрольными точками являлись входной контроль в день изготовления и в процессе хранения каждые 3 мес. в течение первого года хранения и каждые 6 мес. в течение 2 года. В процессе изучения стабильности твердых дисперсий оценивали следующие показатели: внешний вид, подлинность и количественное содержание кислоты в твердой дисперсии.

2.2.9 Определение вязкости растворов твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислоты

Реологические свойства растворов твердых дисперсий выполняли на кафедре материаловедения и технологии материалов ФГБОУ ВО «Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова».

Реологические свойства оценивали для растворов твердых дисперсий, изготовленных по методике, описанной в п. 2.2. Исследования вязкости растворов твердых дисперсий проводили при помощи ротационного вискозиметра Rheotest RN 4.1 (RHEOTEST Messgerate Medingen GmbH, Германия), используя цилиндрическую измерительную систему, при 120 об/мин.

Значение вязкости вычислялось по закону вязкости Ньютона (формула 2.3):

$$\tau = \eta * D \quad (2.3)$$

где:

τ - касательное напряжение, возникающее при движении слоев жидкости, Па;

η - коэффициент динамической вязкости, Па×с;

D - градиент скорости жидкости в перпендикулярном направлении, с⁻¹.

2.3 Выводы

В главе 2 описан подбор исходных веществ для приготовления твердых дисперсий. Представлены методики приготовления твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот в полимерах-носителях.

Охарактеризованы использованные в работе методы исследования свойств твердых дисперсий и их водных растворов.

3 ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БЕНЗОЙНОЙ И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ

Подробное описание методов повышения растворимости малорастворимых веществ приведено в разделе 1.2. На основе анализа литературных данных и результатов предварительных экспериментов была сформулирована следующая **научная гипотеза**: повышение содержания бензойной и фумаровой кислот в водных растворах может быть достигнуто путем использования для приготовления растворов метода растворения в воде твердых дисперсий кислот в гидрофильных полимерах. В рамках данного исследования для бензойной и фумаровой кислот была использована технология получения твердой дисперсии с использованием гидрофильных полимеров, с последующим исследованием их структуры и свойств.

3.1 Исследование структуры и свойств твердых дисперсий бензойной кислоты

В настоящей работе принцип построения эксперимента заключается в подборе оптимальных составов для получения образцов твердых дисперсий кислот с повышенной содержанием в растворе кислоты. В ходе проведенных исследований были получены твердые дисперсии бензойной кислоты, изготовленные по следующим рецептурам (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – План эксперимента по получению твердых дисперсий бензойной кислоты с ПЭГ и ПВП

№ опыта	Содержание компонентов, %							
	Бензойная кислота (X1)	ПЭГ-1000 (X2)	ПЭГ-1500 (X2)	ПЭГ-4000 (X2)	ПВП К-12 (X2)	ПВП К-17 (X2)	ПВП К-25 (X2)	ПВП К-30 (X2)
F1	10	90						
F2	25	75						
F3	50	50						

Продолжение таблицы 3.1

№ опыта	Содержание компонентов, %							
	Бензойная кислота (X1)	ПЭГ-1000 (X2)	ПЭГ-1500 (X2)	ПЭГ-4000 (X2)	ПВП К-12 (X2)	ПВП К-17 (X2)	ПВП К-25 (X2)	ПВП К-30 (X2)
F4	10		90					
F5	25		75					
F6	50		50					
F7	10			90				
F8	25			75				
F9	50			50				
F10	10				90			
F11	25				75			
F12	50				50			
F13	10					90		
F14	25					75		
F15	50					50		
F16	10						90	
F17	25						75	
F18	50						50	
F19	10							90
F20	25							75
F21	50							50
F22	100							

Визуально твердые дисперсии бензойной кислоты с поливинилпирролидонами представляют собой стеклообразные, прозрачные твердые массы светло-желтого цвета. Твердые дисперсии бензойной кислоты с полиэтиленгликолями представляют собой непрозрачные воскоподобные твердые массы белого цвета (рисунок 3.1).

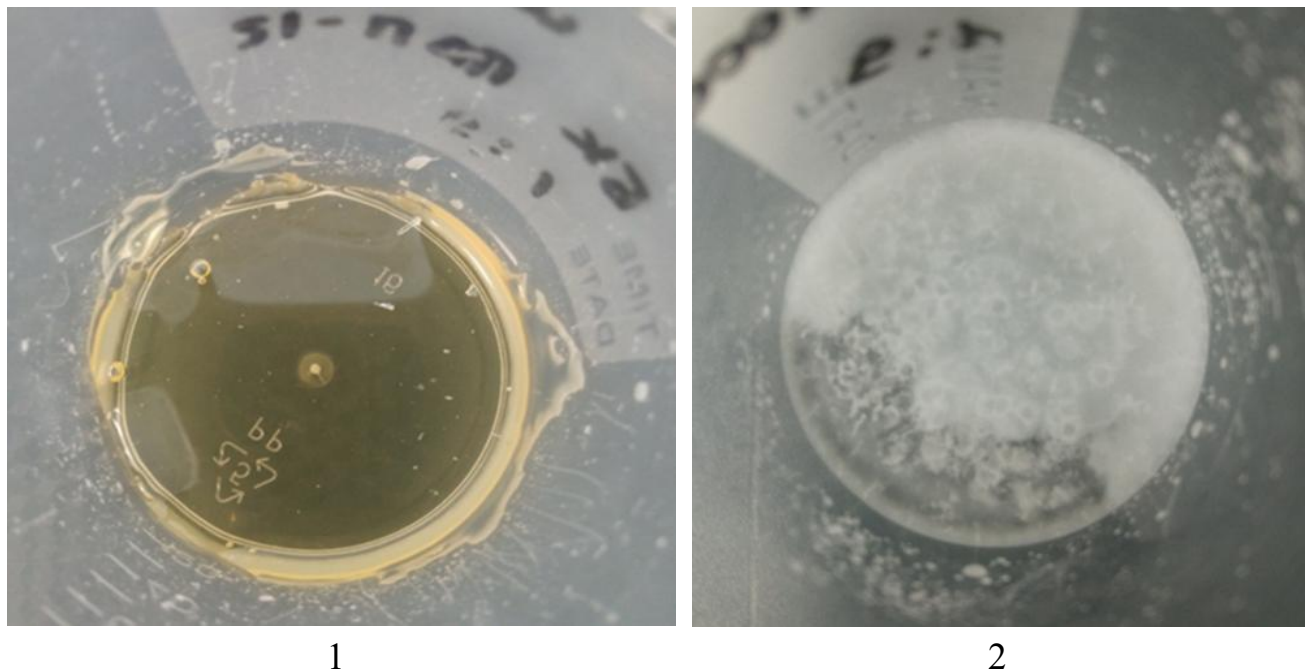


Рисунок 3.1 – Внешний вид твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К12 (1), с ПЭГ 4000 (2)

Результаты исследований, приведенные в данной части диссертационной работы опубликованы автором в работах [112-115].

3.1.1 Влияние природы полимера и его количества на растворимость и скорость растворения бензойной кислоты

В ходе исследования установлено, что растворимость бензойной кислоты повышается по сравнению с чистым веществом как благодаря получению механической смеси компонентов, так и при образовании твердых дисперсий с поливинилпирролидонами и полиэтиленгликолями различных молекулярных масс при соотношении компонентов 2,5:7,5 и 1:9 соответственно. Увеличение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора бензойной кислоты из ее твердой дисперсии или смеси компонентов к

концентрации насыщенного раствора индивидуальной кислоты через 24 часа от начала эксперимента. Концентрацию исследуемого вещества определяли методом капиллярного электрофореза, методика подробно описана в разделе № 2.2.3.

Результаты изучения растворимости представлены на рисунке 3.2.

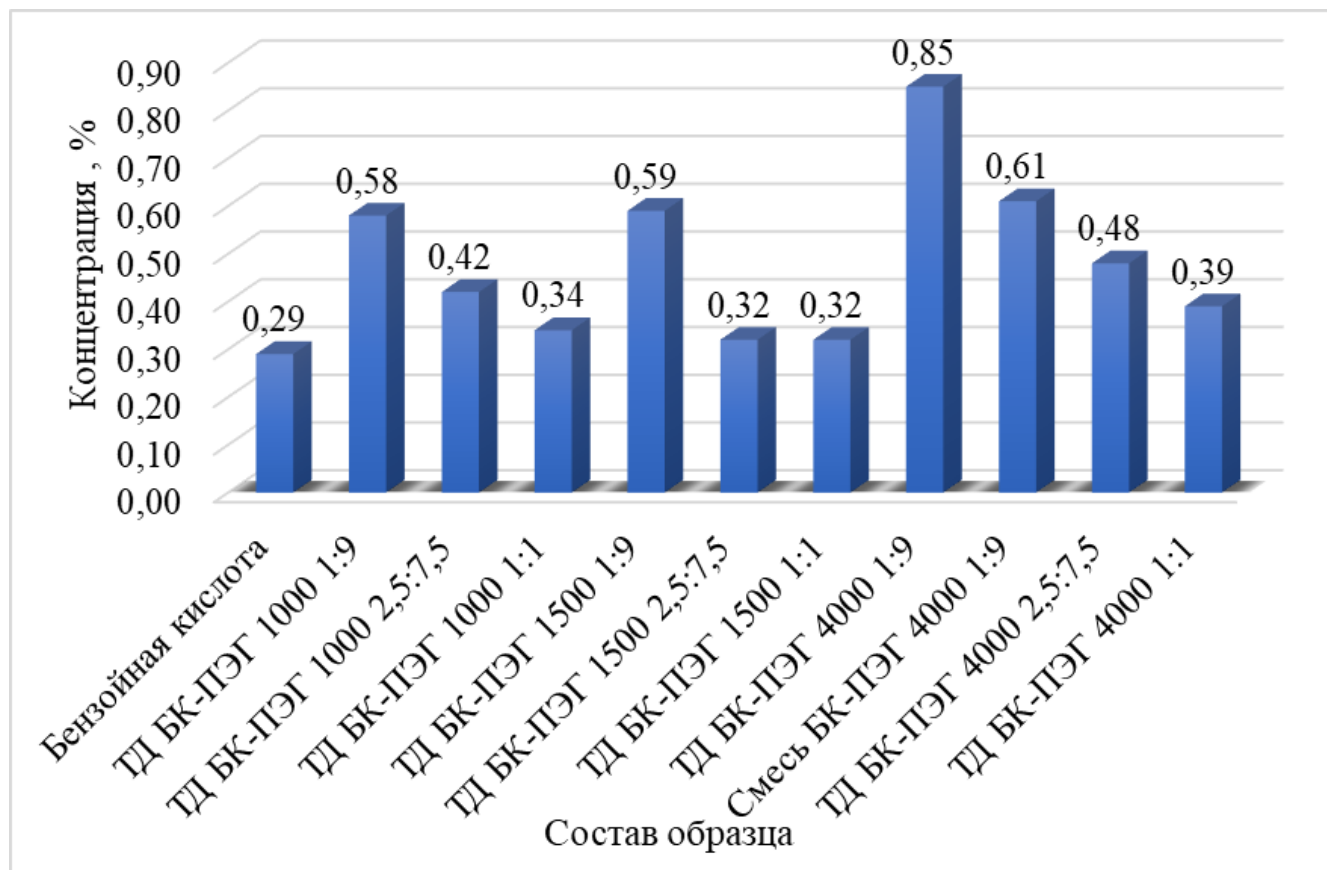


Рисунок 3.2 – Растворимость бензойной кислоты из ее различных форм (индивидуальная кислота, твердые дисперсии с ПЭГ различного состава, смесь компонентов)

Наибольшее увеличение концентрации в растворе бензойной кислоты из ее твердых дисперсий с полиэтиленгликолями, в 2,93 раза, зафиксировано для ее твердой дисперсии с ПЭГ-4000 в соотношении компонентов твердой дисперсии 1:9. Растворение механической смеси компонентов аналогичного состава приводило к увеличению растворимости бензойной кислоты только в 2,1 раза. Концентрация бензойной кислоты в растворах твердых дисперсий с полиэтиленгликолями различных молекулярных масс при соотношении компонентов 1:1 практически не отличается от значений концентрации кислоты в растворе ее чистого вещества, что вероятно связано с недостаточным количеством

полимера в растворе для обеспечения солюбилизирующего действия [116]. Значения растворимости бензойной кислоты из твердых дисперсий с полиэтиленгликолями различных молекулярных масс в соотношении компонентов 2,5:7,5 имеют промежуточные значения между твердыми дисперсиями с составами 1: 9 и 1:1. Таким образом, обнаружена прямая зависимость между концентрацией кислоты в растворе и содержанием полимера-носителя в твердой дисперсии.

В результате изучения растворимости кислоты из ее твердых дисперсий и смеси компонентов с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс также установлен рост растворимости по отношению к аналогичному показателю для чистой кислоты (рисунок 3.3).

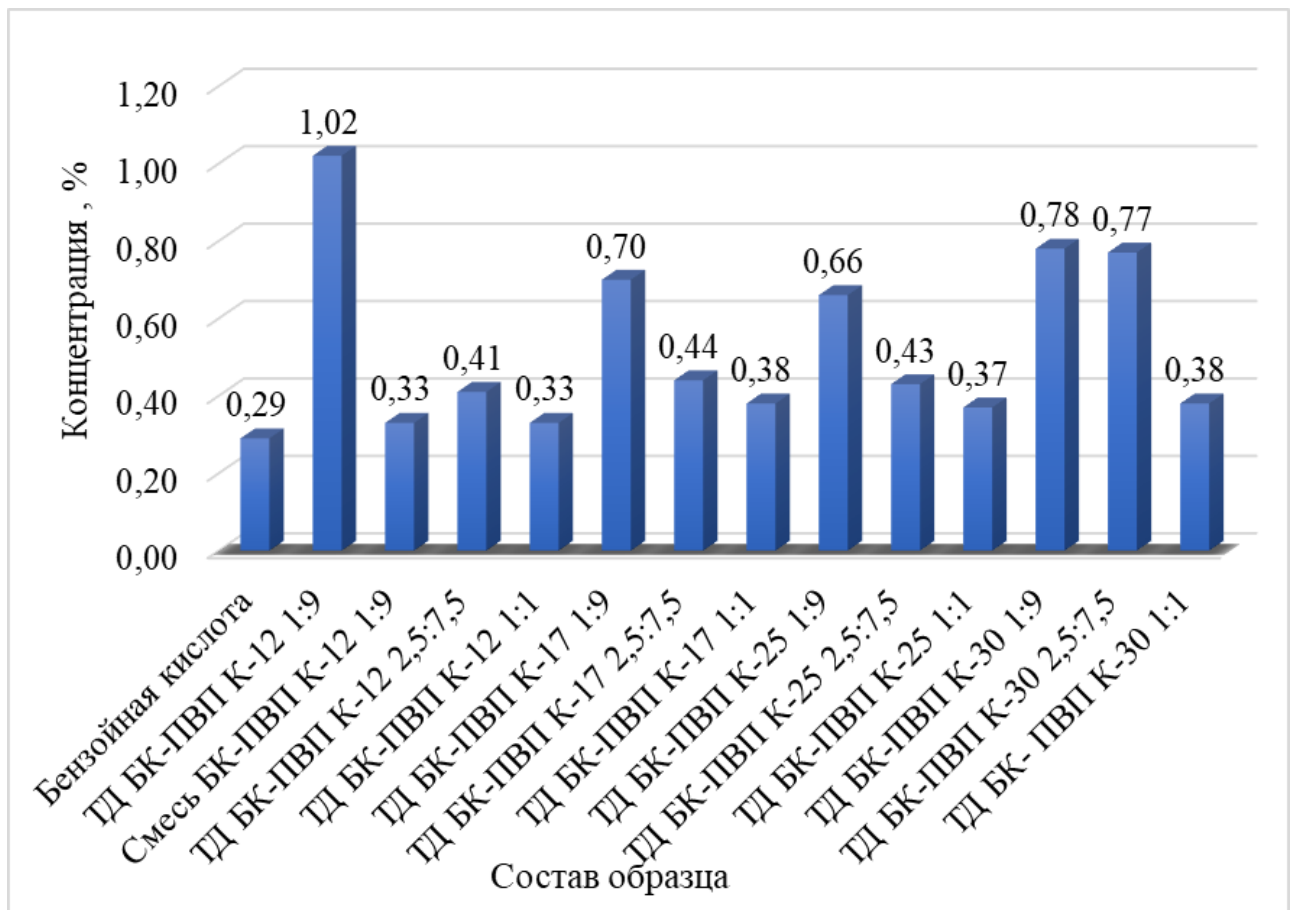


Рисунок 3.3 – Растворимость бензойной кислоты из ее различных форм (индивидуальное вещество, твердые дисперсии с ПВП различных молекулярных масс и смесь компонентов)

Наибольшее увеличение содержания в растворе бензойной кислоты из ее твердых дисперсий с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс, в

3,51 раза наблюдалось при растворении ее твердой дисперсии с ПВП К-12 в соотношении кислоты к полимерному носителю 1:9. В то же время, при использовании смеси компонентов аналогичного состава (бензойной кислоты и ПВП К-12) без формирования твердой дисперсии, увеличение растворимости составило лишь 1,13 раза. Растворимость бензойной кислоты из ее твердых дисперсий с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс в соотношении 1:1 не приводила к значительному увеличению концентрации исследуемого вещества в растворе, что, как и в случае твердых дисперсий с ПЭГ, можно объяснить недостаточной концентрацией полимера для эффективной сольubilизации кислоты. Значения растворимости бензойной кислоты из твердых дисперсий с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс в соотношении компонентов 2,5:7,5 находятся на промежуточном уровне между твердыми дисперсиями с составами 1:9 и 1:1. Таким образом, и для этих полимеров была выявлена прямая зависимость между концентрацией кислоты в растворе и содержанием полимера-носителя в твердой дисперсии.

В определенной степени полученные значения могут являться результатом повышения равновесной растворимости кислоты в результате термодинамического эффекта повышения химического потенциала частиц с ростом кривизны их поверхности (таблица 3.2), описываемого уравнением Гиббса-Оствальда-Фрейндлиха:

$$\ln \frac{c_r}{c_\infty} = \frac{2\sigma V_m}{rRT}, \quad (1.4)$$

где c_∞ - растворимость макрочастиц вещества, c_r – растворимость вещества в высокодисперсном состоянии.

Однако проведенная оценка показала, что наблюдаемое в экспериментах повышение растворимости возможно при снижении диаметра кристаллов до 4-12 нм. Маловероятно, чтобы этот фактор являлся единственной причиной повышения растворимости.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что простое механическое смешивание компонентов не обеспечивает такого же уровня растворимости бензойной кислоты, как использование технологии твердых дисперсий.

Таблица 3.2 – Оценка радиуса кристаллитов кислот в водных растворах их твердых дисперсий

Показатель	Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПЭГ 4000	Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПВП К-12	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПЭГ 4000	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПВП К-12
Экспериментальное значение увеличения растворимости кислоты, отн. ед.	2,93	3,51	1,59	2,72
Расчетный радиус частиц кислоты, нм	3,19	2,73	6,16	2,85

Для твердых дисперсий бензойной кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12, показавших наибольшее увеличение содержания кислоты в растворе, и смесей компонентов аналогичного состава дополнительно была исследована кинетика растворения в течение первого часа от начала эксперимента. Изменение скорости растворения бензойной кислоты рассчитывали как отношение изменения концентрации раствора, полученного при растворении исследуемой твердой дисперсии или смеси компонентов, к изменению концентрации раствора чистой бензойной кислоты через одинаковые временные диапазоны относительно начала опыта.

Кинетические кривые растворения бензойной кислоты из ее различных форм представлены на рисунке 3.4. Приведены данные о чистой кислоте, механической смеси компонентов и твердых дисперсиях, содержащих в составе ПЭГ 4000. Можно видеть, что для всех форм кинетические кривые однотипны: растворение идет с высокой начальной скоростью, затем скорость постепенно снижается. Медленное увеличение концентрации кислоты в растворе происходит до

окончания кинетических экспериментов (то есть в течение часа). Сопоставление полученных величин со значениями растворимости, определенными через сутки, свидетельствует, что растворение продолжается и в этот промежуток времени.

Оценка скорости растворения по наклону начальных прямолинейных участков кинетических кривых показала, что, в зависимости от образца, начальная скорость возрастает в следующей последовательности: индивидуальная бензойная кислота < ТД БК–ПЭГ 4000 1:1 < смесь БК–ПЭГ 4000 1:9 < ТД БК–ПЭГ 4000 1:9.

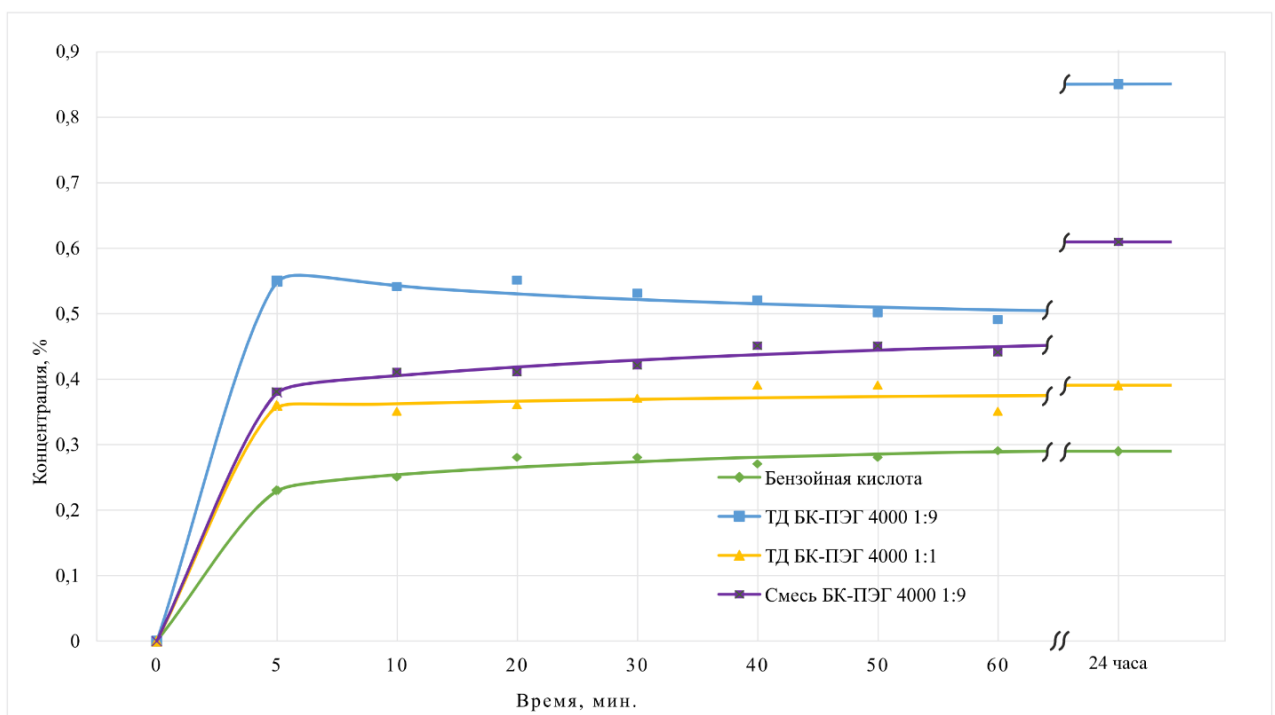


Рисунок 3.4 – Кинетика растворения бензойной кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПЭГ 4000

Обращают на себя внимание колебания концентрации бензойной кислоты на кинетической кривой растворения дисперсии с соотношением ПЭГ к бензойной кислоте 9:1 (рисунок 3.4). Растворимость бензойной кислоты за первые 5 минут эксперимента скачкообразно достигает максимума, а в дальнейшем несколько снижается. Однако, как было показано ранее (рисунок 3.2), в течение суток содержание кислоты вырастет весьма существенно – примерно в 1,6 раза. Вероятно, в течение этого времени протекают процессы взаимодействия

растворенного вещества (бензойной кислоты) с полимером, в ходе которых медленно и постепенно устанавливается равновесие.

Подобные результаты получены и для твердых дисперсий бензойной кислоты с поливинилпирролидоном (рисунок 3.5). Для дисперсии с наибольшим содержанием полимера так же характерны высокая растворимость бензойной кислоты, сочетающаяся с колебаниями ее концентрации в растворе.

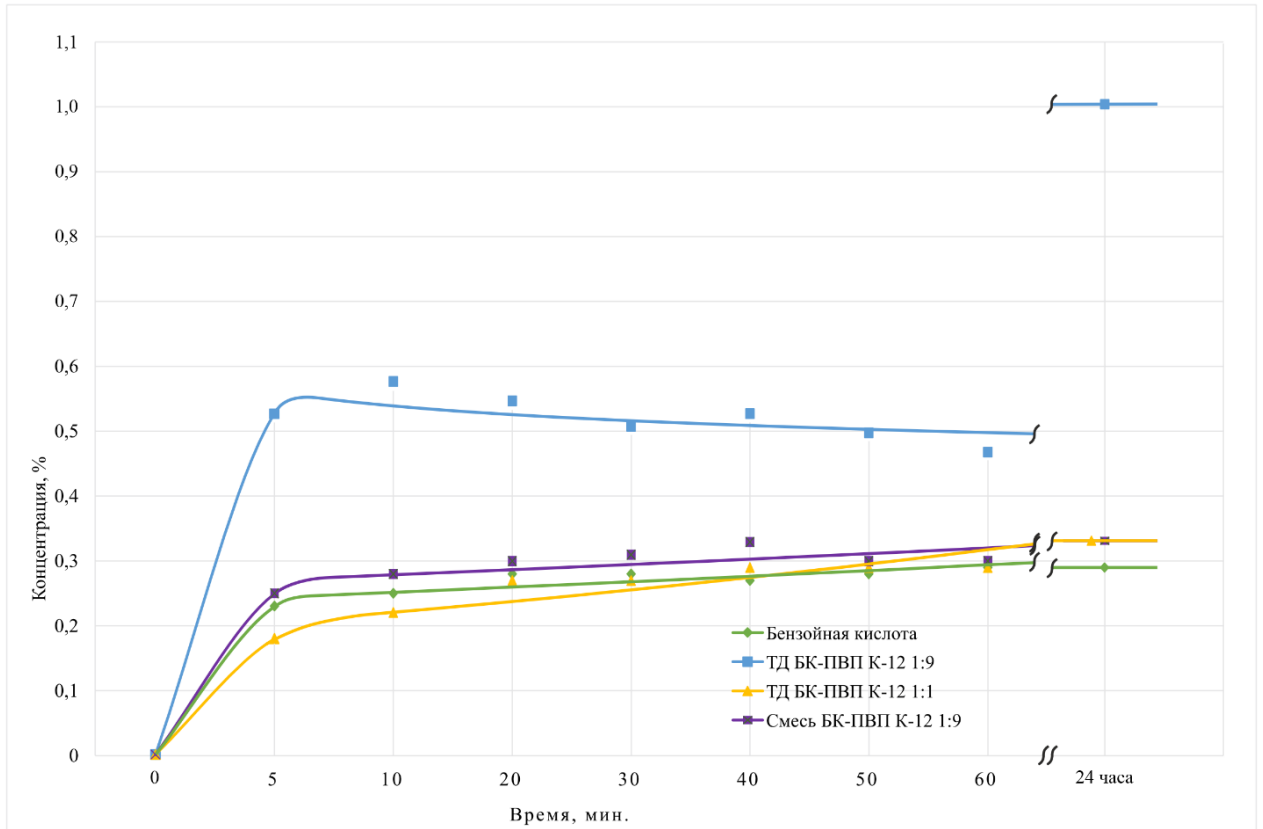


Рисунок 3.5 – Кинетика растворения бензойной кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПВП К-12

Остальные образцы, содержащие поливинилпирролидон, ведут себя однотипно и на начальном этапе растворения приводят к практически одинаковым концентрациям бензойной кислоты в растворе, совпадающим со значением для чистой кислоты.

Наблюдаемое увеличение скорости растворения бензойной кислоты из состава твердых дисперсий отражает фундаментальное свойство высокодисперсных систем и объясняется чрезвычайно высокой удельной

поверхностью растворяемых веществ. При этом они создают в растворе временное пересыщение относительно стабильной кристаллической формы, проявляющееся в увеличении эффективной растворимости.

Необходимо отметить, что в конечном итоге изучаемые неравновесные системы стремятся к достижению равновесного содержания кислоты в растворе: в процессе длительного хранения растворов происходит образование кристаллов. На рисунке 3.6 представлен внешний вид растворов, полученных из твердых дисперсий, через 5 суток после завершения экспериментов по изучению растворимости и кинетики растворения. Для сравнения приведено фото пересыщенного раствора индивидуальной бензойной кислоты.

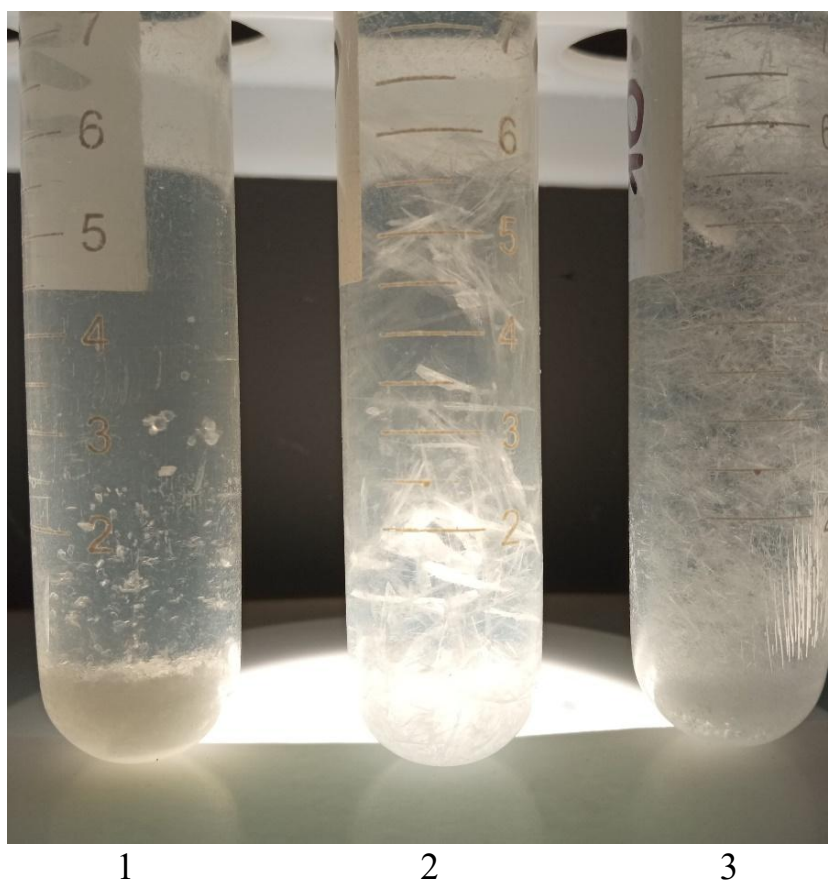


Рисунок 3.6 – Внешний вид пересыщенного раствора бензойной кислоты (1), раствора твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 в соотношении 1:9(2), раствора твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 в соотношении 1:1(3) после хранения в течение 5 суток

Интересно, что в растворах индивидуальной бензойной кислоты и ее твердых дисперсий с ПЭГ 4000 образуются кристаллы различной формы и, возможно, различной плотности. В растворе бензойной кислоты формируются кристаллы пластинчатой формы, основная масса кристаллов находится на дне сосуда, в растворах твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 образуются кристаллы игольчатой формы, кристаллы равномерно распределены по всему объёму раствора.

Можно выдвинуть предположение, что взаимодействие кислота-полимер сохраняется и при кристаллизации. Возможно, в растворах твердых дисперсий формируются сокристаллы, включающие и кислоту, и полимер-носитель. В пересыщенных растворах бензойной кислоты и ее твердых дисперсий с ПВП К-12 образуются однотипные кристаллы (рисунок 3.7).

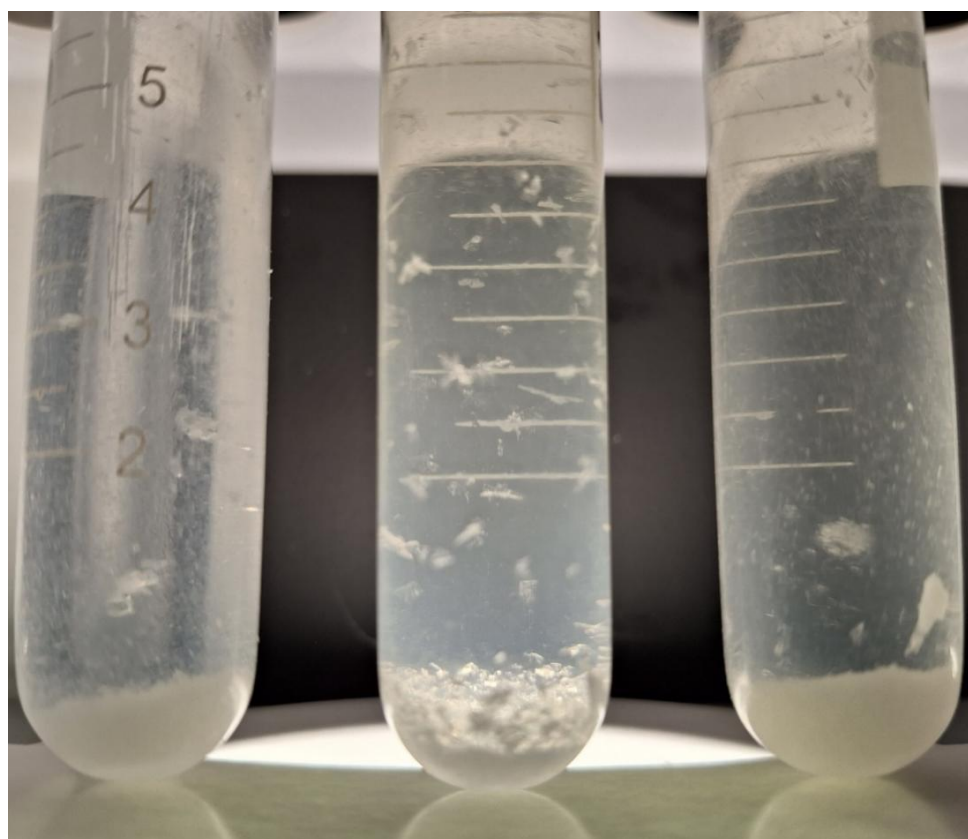


Рисунок 3.7 – Внешний вид пересыщенного раствора бензойной кислоты (1), раствора твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 в соотношении 1:9(2), раствора твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 в соотношении 1:1(3) после хранения в течение 5 суток

Во всех случаях образуются кристаллы пластинчатой формы, основная масса кристаллов находится на дне сосуда. Вероятно, в данных случаях сокристаллизация отсутствует.

Таким образом, по результатам описанных экспериментов важным заключением и практической рекомендацией при применении технологии твердых дисперсий является следующее: растворы, приготовленные из твердых дисперсий, должны выдерживаться в течение суток для достижения максимальной концентрации кислоты в растворе, но их не следует хранить более длительное время, поскольку далее следует кристаллизация избытка кислоты.

Данные, полученные в ходе экспериментов, подтверждают, что химическая структура полимера, его молекулярная масса и соотношение бензойной кислоты и полимера играют ключевую роль в повышении растворимости бензойной кислоты [117]. Это указывает на то, что выбор полимера и его характеристики могут существенно влиять на эффективность формирования твердых дисперсий и, как следствие, на растворимость активного вещества.

В ходе проведенных исследований было установлено, что растворимость и скорость растворения бензойной кислоты из ее твердых дисперсий значительно повышаются по сравнению как со смесью компонентов, так и с чистым веществом. Эти результаты подтверждают, что технология получения твердых дисперсий играет значимую роль в улучшении растворимости активного вещества.

Таким образом, на эффективную концентрацию кислоты в растворах влияют, как минимум, два фактора – термодинамический, повышающий равновесную растворимость, и кинетический, создающий условия для пересыщения растворов и повышающий эффективную растворимость. Однако необходимо подчеркнуть, что определенную роль в изучаемых процессах играет присутствие полимера.

Из представленных данных видно, что химическая структура, молекулярная масса полимера и массовое соотношение кислоты и полимера существенно влияют на увеличение растворимости кислот. Наблюдаемое увеличение концентрации бензойной кислоты в растворах ее смесей с полимерами свидетельствует о воздействии полимера. Это воздействие может быть обусловлено несколькими

факторами, включая способность полимера взаимодействовать с молекулами бензойной кислоты, а также его влияние на физико-химические свойства раствора, в первую очередь, такие как вязкость и поверхностное натяжение.

На основании литературных данных значения поверхностного натяжения для растворов поливинилпирролидона с соотношением компонентов 1:1 и 2.5:7.5 находятся в пределах 7 мН/м, при дальнейшем росте концентрации полимера в растворе поверхностное натяжение имеет тенденцию к увеличению. Рост концентрации полиэтиленгликоля в растворе также приводит к увеличению поверхностного натяжения раствора, что, вероятно, связано с особенностями взаимодействия растворитель-растворенное вещество [118].

3.1.2 Исследование возможных механизмов увеличения растворимости и скорости растворения бензойной кислоты

Согласно анализу литературных данных, существует несколько ключевых причин, способствующих повышению растворимости малорастворимых веществ из их твердых дисперсий. К основным из них можно отнести: уменьшение размера частиц дисперсной фазы, формирование растворимого комплекса вещества дисперсной фазы с дисперсной средой, а также переход кристаллической дисперсной фазы в аморфное состояние [119-122].

Объектами исследования в данной работе служили слабые кислоты (для бензойной кислоты pK_a составляет 4,21, для фумаровой кислоты $pK_{a1} = 3,03$ и $pK_{a2} = 4,44$). Расчет по закону Оствальда показал, что при максимальной концентрации (отвечающей растворимости индивидуальных кислот) степень диссоциации бензойной кислоты составляет порядка 4,5%, степень диссоциации фумаровой кислоты по первой ступени – 12,5%. Следовательно, в растворах обеих кислот преобладают недиссоциированные формы. Из такого предположения исходили, при рассмотрении возможных взаимодействий кислот с полимерными носителями.

Для дальнейших исследований были отобраны образцы, для которых были получены наиболее высокие показатели концентрации бензойной кислоты в

растворе: твердые дисперсии с ПВП К-12 и ПЭГ-4000, в соотношении кислота – полимер-носитель 1:9.

Для выявления механизмов, обуславливающих повышение растворимости бензойной кислоты из ее твердых дисперсий, были проведены комплексные исследования полученных образцов с использованием различных физико-химических методов - таких как рентгенофазовый анализ, ИК-спектроскопия и метод динамического рассеяния света.

Основной задачей исследования методом динамического рассеяния являлось получение детальной информации о среднем размере частиц, а также их распределении по размерам в растворах твердых дисперсий бензойной кислоты. Этот метод позволяет не только измерять размеры частиц, но и оценивать их полидисперсность, что является важным аспектом для понимания свойств и поведения коллоидных систем. Высокие значения индекса полидисперсности, как правило, свидетельствуют о значительной неоднородности размеров частиц в образце, в то время как меньшие значения индекса полидисперсности, которые составляют менее 0,70, указывают на однородность размеров частиц, что характерно для монодисперсных систем.

В результате проведенного анализа размеров частиц были получены следующие данные. Наблюдается бимодальное распределение по размерам для раствора твердой дисперсии бензойной кислоты, в которой использовался полимер ПЭГ 4000 в соотношении 1:9 (рисунок 3.8).

Максимумы распределения приходятся на величины диаметров частиц 12,8 нм и 77,1 нм. Однако вклад частиц с меньшими размерами невелик, индекс полидисперсности, характеризующий степень вариации размеров частиц в данной системе, составил 0,41. Это значение позволяет формально отнести систему к монодисперсным коллоидным растворам.

При растворении образца твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 были получены частицы с очень узким распределением по размерам и средним диаметром 69,8 нм. Индекс полидисперсности для этой системы составил 0,38, что

также свидетельствует о наличии высокой однородности в размерах частиц (рисунок 3.9).

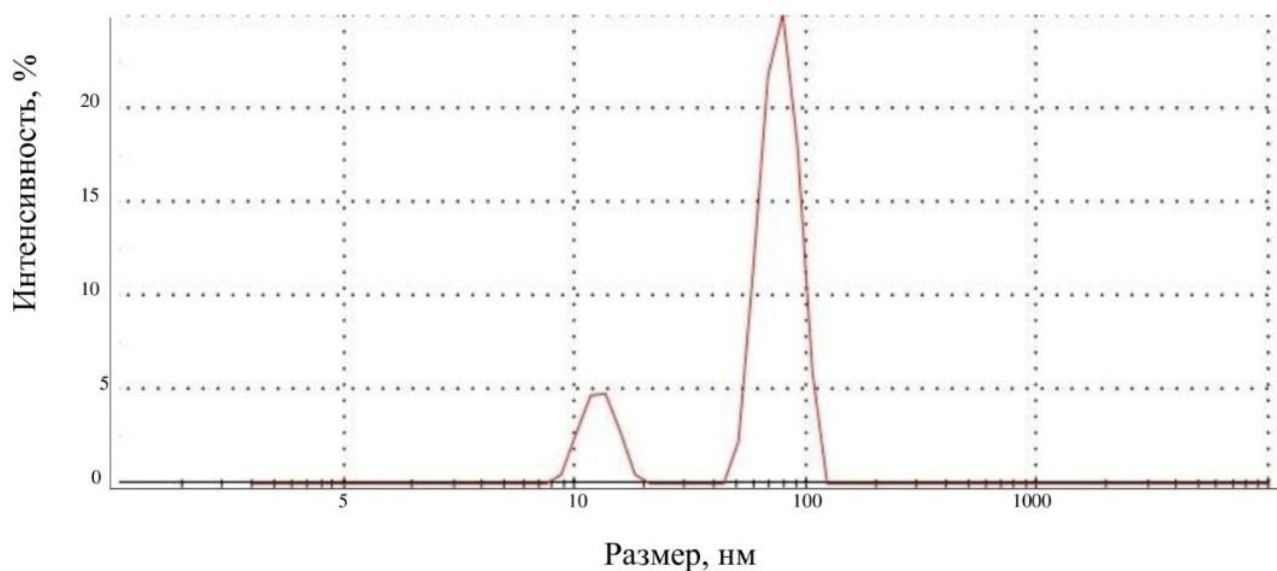


Рисунок 3.8 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты ПЭГ 4000

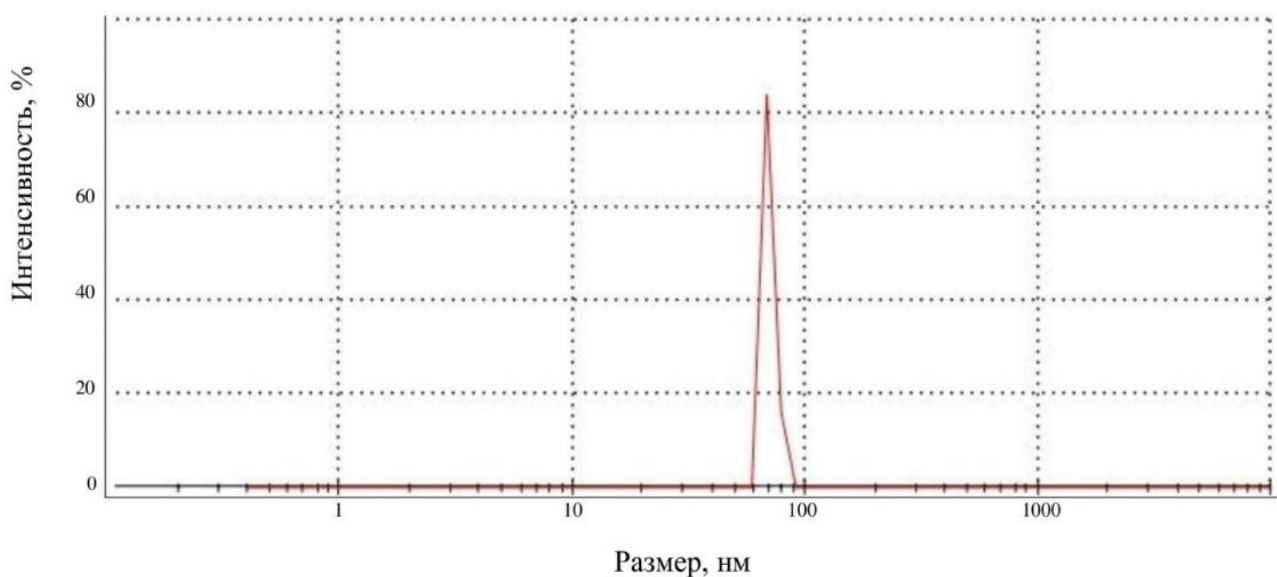


Рисунок 3.9 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты ПВП К-12

Таким образом, на основании полученных результатов исследования растворов твердых дисперсий бензойной кислоты, проведенного с использованием

метода динамического светорассеяния, можно сделать обоснованный вывод о том, что в результате растворения исследуемых образцов образуются монодисперсные коллоидные растворы [123, 124]. Это является одним из ключевых факторов, способствующих увеличению эффективной растворимости вещества. Монодисперсные системы, как правило, обладают более предсказуемыми и стабильными свойствами, что делает их особенно привлекательными для применения в различных областях, таких как фармацевтика, косметология и материаловедение.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, подчеркивают важность выбора подходящих полимеров для достижения желаемых характеристик твердых дисперсий и могут иметь значение для дальнейших исследований и практического применения в различных областях.

Основной задачей, поставленной перед рентгенофазовым анализом исследуемых образцов, являлась классификация твердых дисперсий по оценке кристалличности бензойной кислоты в составе ее твердых дисперсий с гидрофильными полимерами.

Рентгеновская дифрактограмма, полученная для индивидуальной бензойной кислоты, продемонстрировала, что данное вещество находится в кристаллическом состоянии (рисунок 3.10 (1)). Это подтверждается наличием четко выраженных рефлексов, которые наблюдаются при значениях 2θ , равных 8,087, 16,169, 17,156, 23,6913, 25,718, 27,678 и 30,014.

Данные рефлексы являются характерными для бензойной кислоты. В отличие от этого, на дифрактограмме ПВП К-12 рефлексы не наблюдаются (рисунок 3.10 (2)), отсутствие дифракционных пиков указывает на то, что ПВП К-12 не имеет упорядоченной кристаллической структуры.

При анализе дифрактограммы твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 также отмечено отсутствие рефлексов, характерных для бензойной кислоты (рисунок 3.10 (3)). Данное снижение рефлексов можно объяснить низким содержанием бензойной кислоты в твердой дисперсии. Кроме того, не исключено,

что в данной системе происходит образование гомогенной со-аморфной системы, что также проявляется в дифракционных характеристиках материала [125-127].

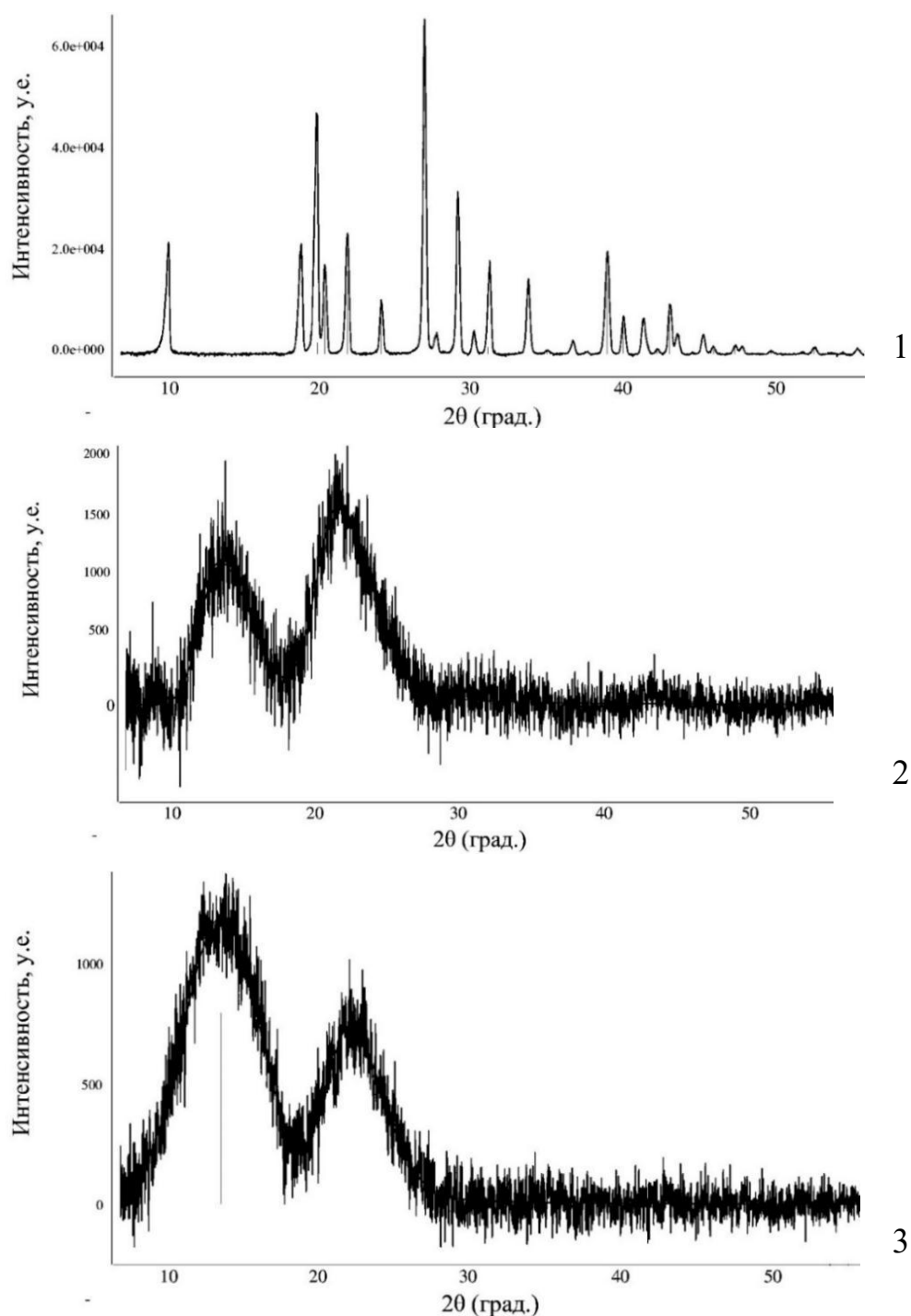


Рисунок 3.10 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы бензойной кислоты (1), ПВП К-12 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 (3)

Таким образом, твердая дисперсия бензойной кислоты с ПВП К-12 может быть охарактеризована как система, относящаяся к типу «кристаллическое

вещество, диспергированное в аморфном носителе». Либо же мы имеем дело с твердой дисперсией, относящаяся к типу «аморфное вещество, диспергированное в аморфном носителе» [37].

На дифрактограмме ПЭГ 4000 (рисунок 3.11) можно наблюдать два отчетливо выраженных и интенсивных дифракционных пика, которые фиксируются при значениях 2θ , равных 19,065 и 23,406. Эти пики указывают на наличие кристаллических структур в ПЭГ 4000 и свидетельствуют о его определенной степени упорядоченности. Кроме того, на данной дифрактограмме также присутствует набор более мелких рефлексов, которые могут указывать на наличие дополнительных кристаллических фаз или структурных особенностей в материале.

При анализе дифрактограммы твердой дисперсии бензойной кислоты, полученной с использованием ПЭГ 4000, также отмечается снижение рефлексов, которые характерны для бензойной кислоты. Это снижение интенсивности рефлексов может быть объяснено изменением содержания компонента в смеси. Однако нельзя также исключить возможность проявления эффекта уменьшения размера кристаллитов бензойной кислоты, что может привести к изменению дифракционных характеристик [128].

Таким образом, твердая дисперсия бензойной кислоты в полиэтиленгликоле может быть четко охарактеризована как система, относящаяся к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в кристаллическом носителе» [37]. Это означает, что бензойная кислота сохраняет свою кристаллическую структуру, находясь в окружении кристаллической матрицы ПЭГ 4000.

Особое внимание привлекает рост интенсивности рефлекса, наблюдаемого при значении 2θ 8,087. Этот факт может свидетельствовать об образовании комплекса бензойной кислоты с носителем, что указывает на возможные взаимодействия между молекулами бензойной кислоты и полиэтиленгликоля [129]. Такие взаимодействия могут оказывать значительное влияние на физико-химические свойства получаемой твердой дисперсии, включая ее растворимость, стабильность и биодоступность.

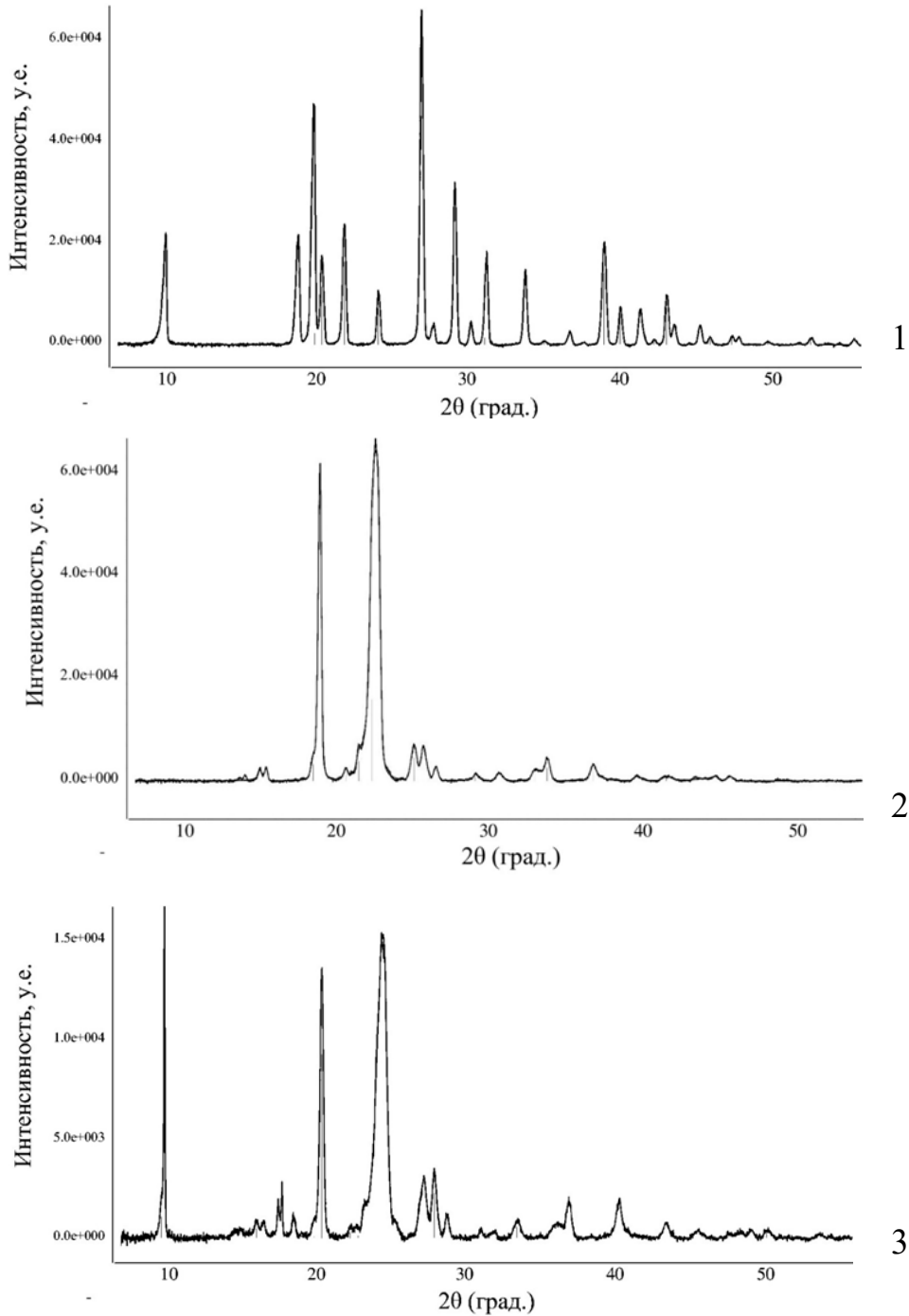


Рисунок 3.11 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы бензойной кислоты (1), полиэтиленгликоля 4000 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты с полиэтиленгликолем 4000 (3)

С целью идентификации взаимодействий между компонентами твердых дисперсий было проведено исследование образцов методом ИК-спектроскопии.

ИК-спектры твердых дисперсий бензойной кислоты с ПЭГ 4000, а также составляющих их компонентов были подробно изучены в диапазонах волновых

чисел 3600 - 3200 см^{-1} , которые соответствуют частотам валентных колебаний гидроксильной группы (O–H), т.к. гидроксильные группы играют значительную роль в химических взаимодействиях и могут участвовать в образовании водородных связей. Также были проанализированы диапазоны частот от 1780 до 1650 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы. Карбонильные группы бензойной кислоты являются ключевыми функциональными группами, которые также могут участвовать в различных взаимодействиях, включая образование водородных связей.

Кроме того, в спектрах твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, а также поливинилпирролидона, дополнительно были проанализированы частоты в диапазоне около 1290 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям азогруппы. Исследование вышеописанных диапазонов частот было проведено, так как предполагалось, что именно взаимодействие этих функциональных групп является наиболее вероятным и значимым для понимания поведения и свойств получаемых систем [130-131].

В ИК-спектре бензойной кислоты в области частот от 1780 до 1650 см^{-1} наблюдается отчетливая полоса поглощения, которая соответствует карбонильной группе. Максимум этой полосы поглощения фиксируется при 1685 см^{-1} (рисунок 3.12).

В ИК-спектре полиэтиленгликоля в диапазоне частот 3600 - 3200 см^{-1} присутствует полоса поглощения, которая характерна для валентных колебаний гидроксильной группы. Максимум поглощения в этом случае фиксируется при 3470 см^{-1} , что свидетельствует о наличии гидроксильных групп в структуре полиэтиленгликоля, которые могут оказывать влияние на его взаимодействие с другими компонентами.

При анализе ИК-спектра твердой дисперсии, состоящей из бензойной кислоты и ПЭГ 4000, отмечается снижение интенсивности значительного количества характерных полос, присущих бензойной кислоте. Это, вероятно, связано с экранирующим действием полимера, который может затруднять доступ инфракрасного излучения к молекулам бензойной кислоты [125].

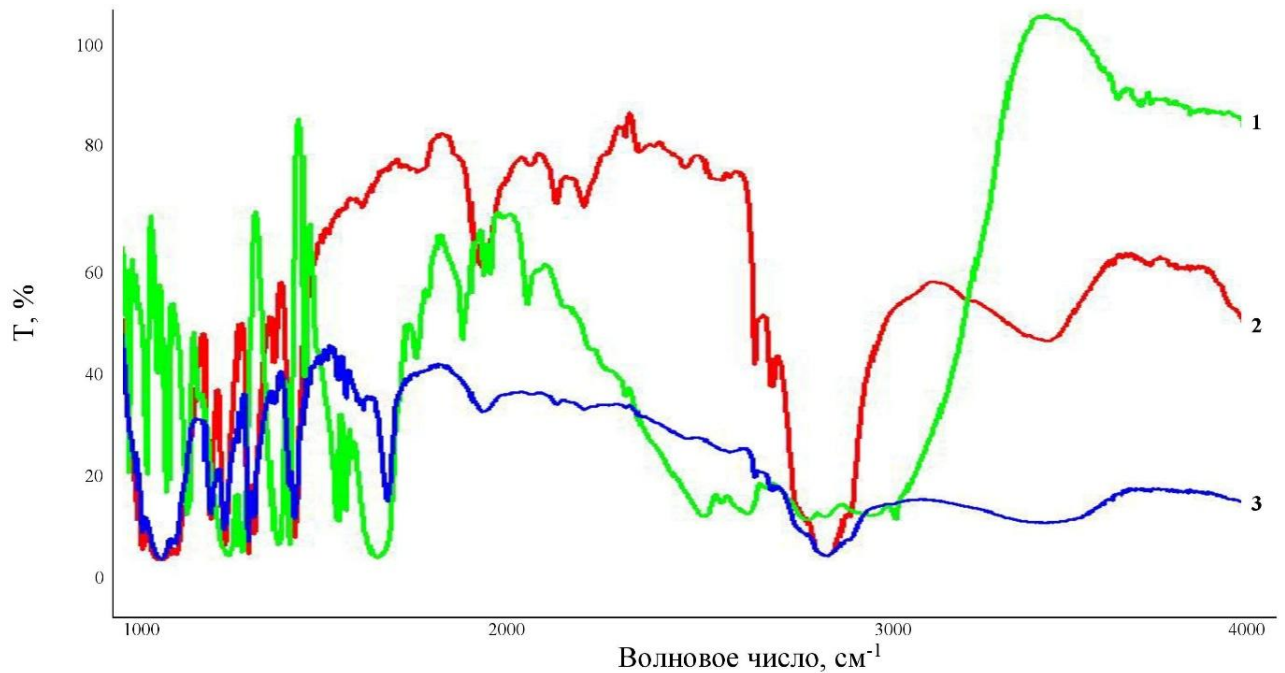


Рисунок 3.12 – Фрагменты ИК-спектров (1000-4000 см^{-1}) бензойной кислоты (1), полиэтиленгликоля 4000 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты и полиэтиленгликоля 4000 (3)

Получение твердой дисперсии бензойной кислоты с использованием ПЭГ 4000 приводит к заметному сдвигу и уменьшению интенсивности полосы поглощения, фиксируемой при 1716 см^{-1} в ИК-спектре твердой дисперсии, по сравнению с ИК-спектром чистой бензойной кислоты.

Кроме того, в ИК-спектре твердой дисперсии наблюдается увеличение интенсивности и уширение полосы поглощения, фиксируемой при 3480 см^{-1} . Эти изменения в ИК-спектре твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 по сравнению с ИК-спектрами составляющих ее компонентов указывают на наличие водородных связей между молекулами бензойной кислоты и полиэтиленгликоля. Такие водородные связи могут играть важную роль в формировании структуры твердой дисперсии и влиять на ее физико-химические свойства, что может приводить к изменениям растворимости бензойной кислоты.

Далее были зарегистрированы ИК-спектры твердых дисперсий с ПВП. Поливинилпирролидон известен своей высокой способностью к комплексообразованию, что делает его интересным объектом для изучения взаимодействий с различными химическими веществами, включая кислоты. В

связи с этим можно было бы ожидать, что при взаимодействии поливинилпирролидона с бензойной кислотой будут образовываться водородные связи, а также возникать комплексы, которые могут оказывать влияние на физико-химические свойства получаемой системы [132].

Как правило, наиболее чувствительными к образованию таких связей являются положения полос поглощения, которые отвечают колебаниям во фрагменте N–C=O молекулы поливинилпирролидона. Эти колебания являются ключевыми для понимания взаимодействий между молекулами, так как они могут изменяться в зависимости от наличия водородных связей и других межмолекулярных взаимодействий.

При сравнении ИК-спектров твердой дисперсии со спектрами исходных компонентов отмечается снижение интенсивности характеристических полос поглощения бензойной кислоты, которое объясняется относительно небольшим содержанием бензойной кислоты в твердой дисперсии, а также, возможно, экранирующим действием полимера (рисунок 3.13) [125, 133].

Однако при анализе спектра твердой дисперсии, состоящей из бензойной кислоты и ПВП К-12, по сравнению с ИК-спектром чистого поливинилпирролидона, не наблюдается изменений в частотах ни карбонильной группы, фиксируемой при 1660 см^{-1} , ни связи азогруппы C–N, которая находится на уровне 1290 см^{-1} .

Таким образом, результаты спектроскопического анализа свидетельствуют о том, что взаимодействие между бензойной кислотой и поливинилпирролидоном в данной системе не приводит к образованию водородных связей. Следует отметить, что это важное отличие твердых дисперсий бензойной кислоты с двумя различными полимерами. В отличие от поливинилпирролидона, полиэтиленгликоль образует водородные связи с бензойной кислотой.

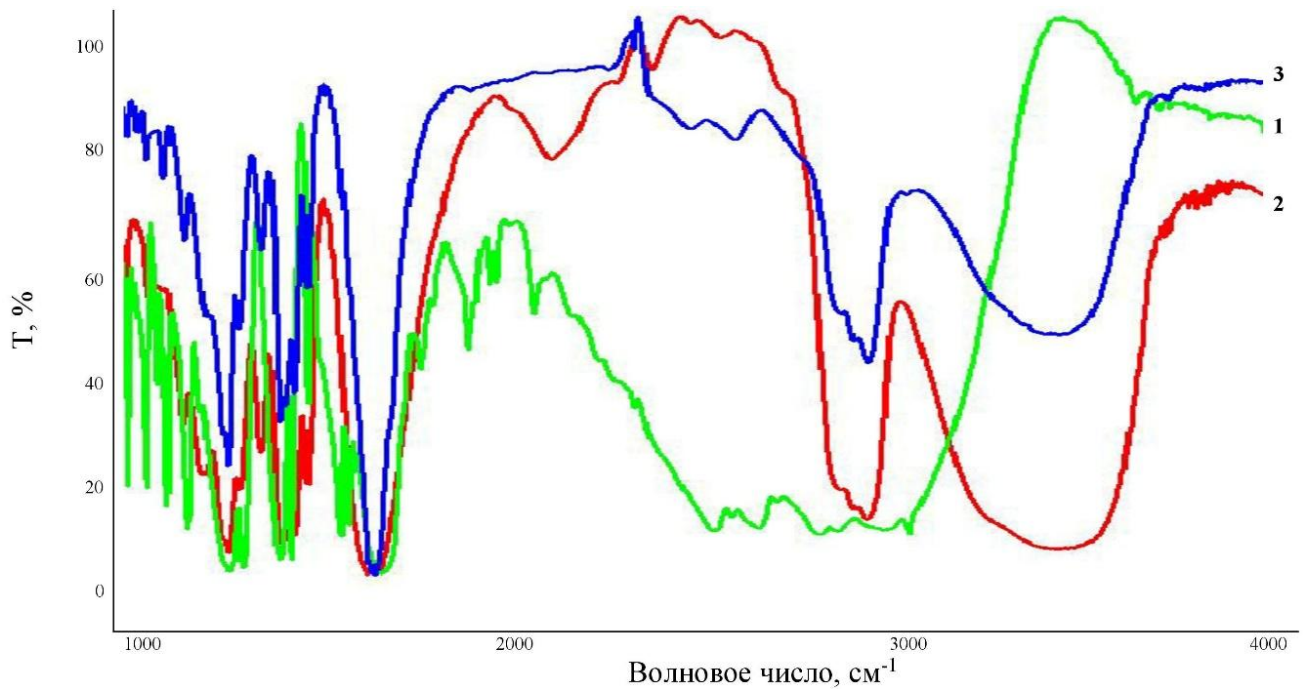


Рисунок 3.13 – Фрагменты ИК-спектров (1000-4000 см^{-1}) бензойной кислоты (1), поливинилпирролидона К-12 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты и поливинилпирролидона К-12 (3)

На основании литературных данных, при взаимодействии ПВП с ароматическими соединениями, содержащими карбоксильные и гидроксильные группы водородные связи образуются в водных растворах, между молекулой кислоты и поляризованными молекулами воды, расположенными около цепи ПВП. Таким образом, можно предположить, что комплексообразование бензойной кислоты с ПВП, способствующее увеличению концентрации кислоты в растворе, происходит на этапе растворения [132].

3.2 Исследование структуры и свойств твердых дисперсий фумаровой кислоты

В ходе проведенных исследований были получены твердые дисперсии фумаровой кислоты, изготовленные по следующим рецептурам (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – План эксперимента по получению твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ и ПВП

№ опыта	Содержание компонента, %							
	Фумаровая кислота (X1)	ПЭГ-1000 (X2)	ПЭГ-1500 (X2)	ПЭГ-4000 (X2)	ПВП К-12 (X2)	ПВП К-17 (X2)	ПВП К-25 (X2)	ПВП К-30 (X2)
F1	10	90						
F2	25	75						
F3	50	50						
F4	10		90					
F5	25		75					
F6	50		50					
F7	10			90				
F8	25			75				
F9	50			50				
F10	10				90			
F11	25				75			
F12	50				50			
F13	10					90		
F14	25					75		
F15	50					50		
F16	10						90	
F17	25						75	
F18	50						50	
F19	10							90
F20	25							75
F21	50							50
F22	100							

Визуально твердые дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирролидонами представляют собой стеклообразные, прозрачные твердые массы светло-желтого цвета. Твердые дисперсии фумаровой кислоты с

полиэтиленгликолями представляют собой непрозрачные воскоподобные твердые массы от светло-бежевого до темно-желтого цвета (рисунок 3.14).

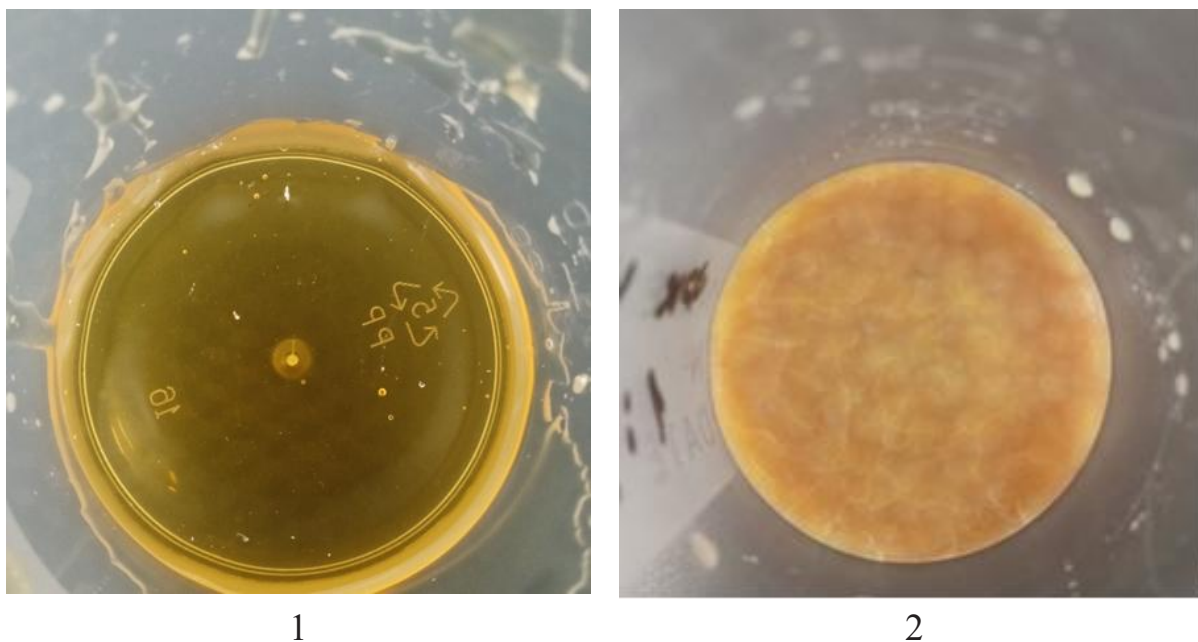


Рисунок 3.14 – Внешний вид твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПВП К12 (1), с ПЭГ 4000 (2)

3.2.1 Влияние природы полимера и его количества на растворимость и скорость растворения фумаровой кислоты

Результаты, описанные в данной части диссертационной работы, представлены в публикации автора [135].

В ходе исследования доказано повышение растворимости фумаровой кислоты по сравнению с чистым веществом во всех исследованных случаях – и благодаря получению смеси компонентов, и при образовании твердых дисперсий с ПВП и ПЭГ различных молекулярных масс при соотношении компонентов 2,5:7,5 и 1:9. Концентрацию исследуемого вещества определяли методом капиллярного электрофореза.

Изменение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора исследуемой фумаровой кислоты из ее твердой дисперсии и или смеси компонентов к концентрации насыщенного раствора кислоты через 24 часа от начала эксперимента.

Наибольшее увеличение концентрации в растворе фумаровой кислоты из ее твердых дисперсий с полиэтиленгликолями, в 1,59 раза, получено для ее твердой дисперсии с ПЭГ-4000 в соотношении компонентов твердой дисперсии 1:9, тогда как изучение смеси компонентов аналогичного состава приводило к увеличению растворимости фумаровой кислоты только в 1,36 раза (рисунок 3.15).

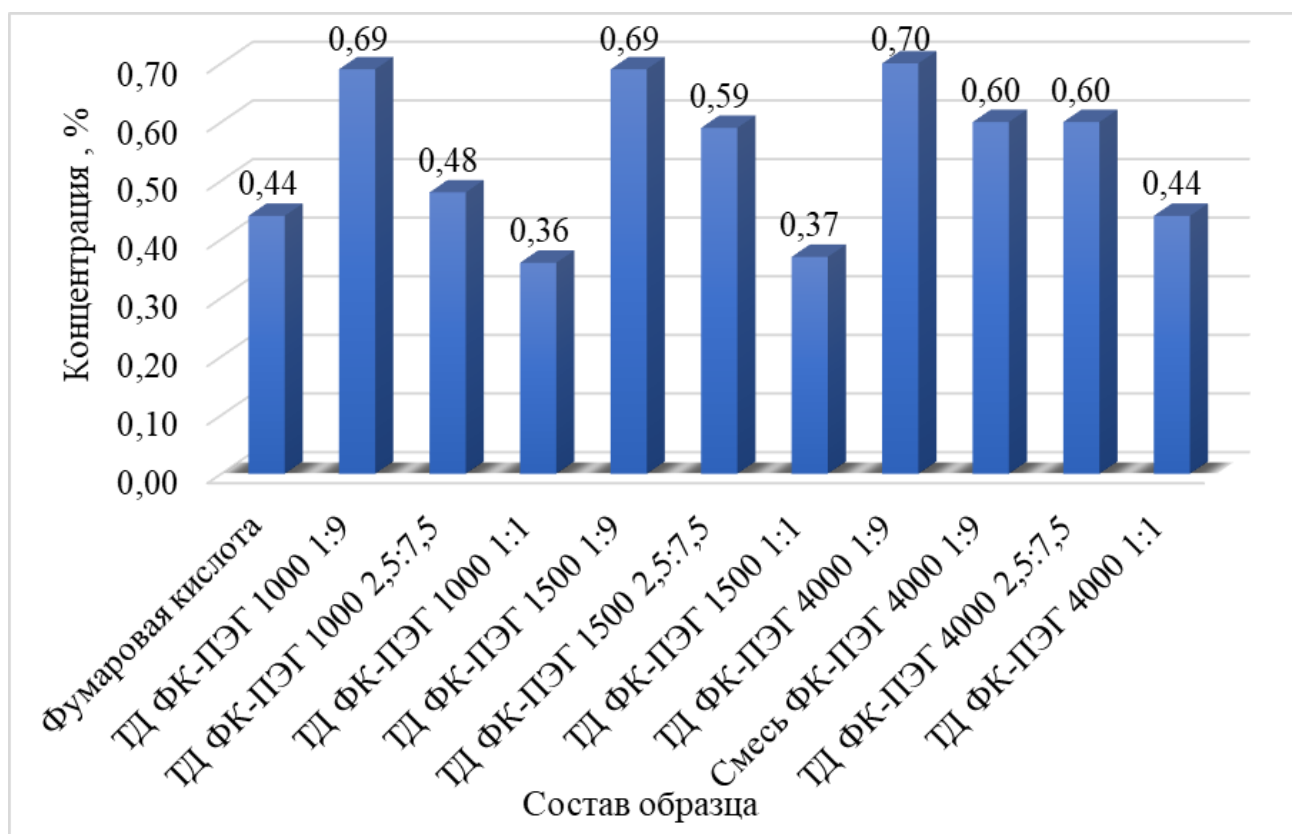


Рисунок 3.15 – Растворимость фумаровой кислоты из ее различных форм (индивидуальная кислота, твердые дисперсии с ПЭГ различного состава, смесь компонентов)

Получение твердой дисперсии фумаровой кислоты с полиэтиленгликолями в соотношении 1:1 не изменило содержание в растворе исследуемого вещества, что вероятно связано с недостаточным количеством полимера в растворе для обеспечения солубилизирующего действия [116]. В растворах твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 1000 и ПЭГ 1500 концентрация кислоты, через 24 часа от начала эксперимента, определилась ниже, чем концентрация кислоты в растворе чистого вещества.

Полученные экспериментальные данные, вероятно, можно объяснить эффектом высаливания полимера со связанной с ним кислотой из раствора вследствие воздействия примесей, содержащихся в фумаровой кислоте [135]. Величины растворимости фумаровой кислоты из твердых дисперсий с полиэтиленгликолями различных молекулярных масс в соотношении компонентов 2,5:7,5 имеют промежуточные значения между твердыми дисперсиями с составами 1:9 и 1:1; таким образом, обнаружена прямая зависимость между концентрацией кислоты в растворе и содержанием полимера-носителя в твердой дисперсии.

В ходе исследования растворимости кислоты в твердых дисперсиях и смесях с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс был также установлен ее рост по сравнению с аналогичным показателем чистой кислоты при соотношении компонентов 2,5:7,5 и 1:9 (рисунок 3.16).

Наибольшее увеличение растворимости фумаровой кислоты в твердых дисперсиях с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс, составившее 2,72 раза, было зафиксировано при растворении твердой дисперсии с ПВП К-12 в соотношении кислоты к полимерному носителю 1:9. В то же время, при использовании смеси компонентов аналогичного состава без формирования твердой дисперсии увеличение содержания кислоты в растворе составило лишь 1,75 раза.

Растворимость фумаровой кислоты из ее твердых дисперсий с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс в соотношении 1:1 не приводила к значимому увеличению концентрации исследуемого вещества в растворе, что по так же можно объяснить недостаточной концентрацией полимера для эффективной солубилизации кислоты [116].

Величины растворимости фумаровой кислоты из твердых дисперсий с поливинилпирролидонами различных молекулярных масс в соотношении компонентов 2,5:7,5 имеют промежуточные значения между твердыми дисперсиями с составами 1:9 и 1:1. Таким образом, и в этом случае существует прямая зависимость между растворимостью кислоты и содержанием полимера-носителя в твердой дисперсии. Полученные результаты в первую очередь

указывают на наличие солюбилизирующего действия полимеров-носителей. Тем не менее, использование технологии получения твердых дисперсий активных веществ предполагает наличие дополнительных механизмов, которые способствуют увеличению их растворимости.

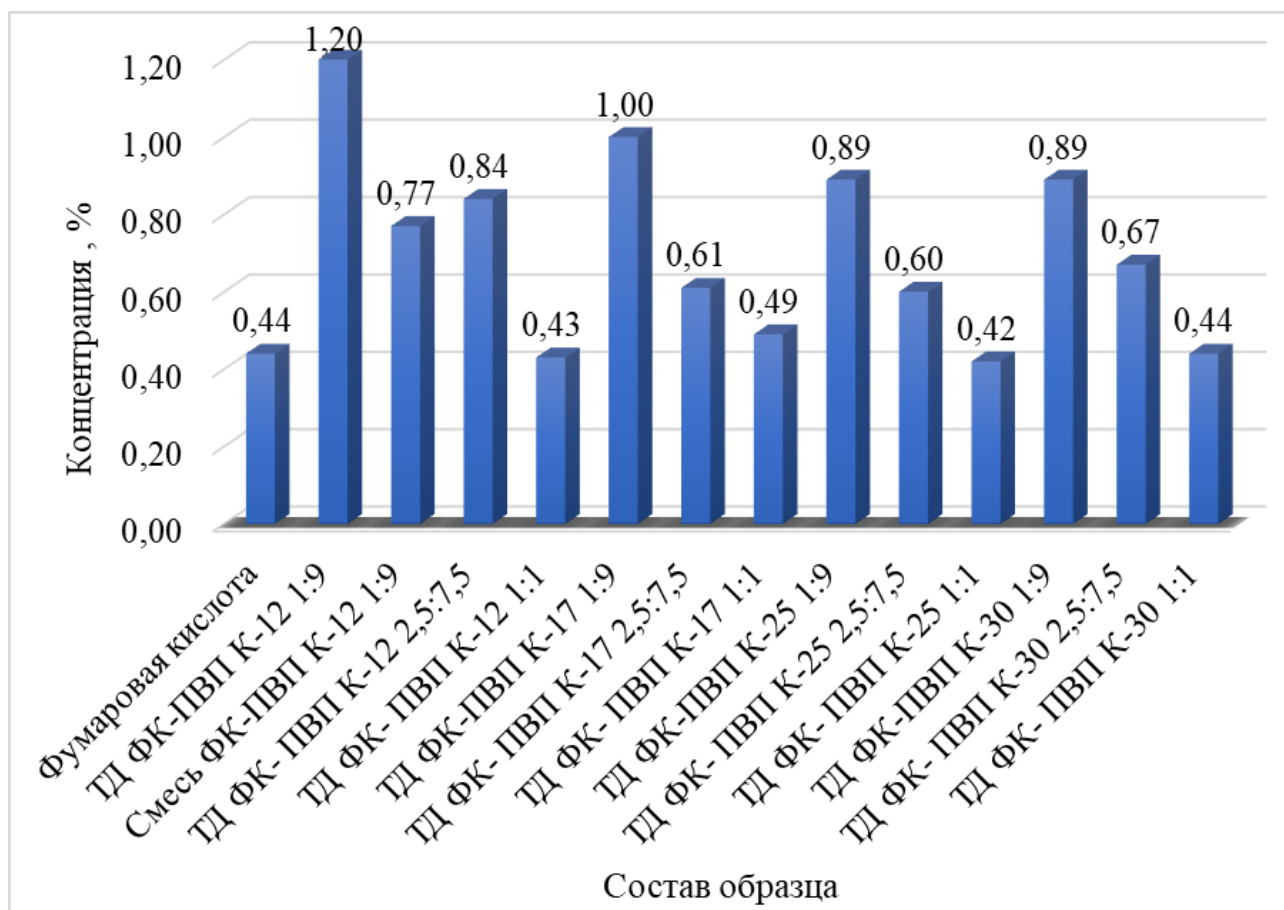


Рисунок 3.16 – Растворимость фумаровой кислоты из ее различных форм (индивидуальное вещество, твердые дисперсии с ПВП различных молекулярных масс и смесь компонентов)

Полученные данные могут связаны с увеличением равновесной растворимости кислоты вследствие термодинамического эффекта, связанного с ростом химического потенциала частиц при увеличении кривизны их поверхности. Тем не менее, маловероятно, чтобы этот фактор был единственным объяснением повышения растворимости.

Для твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 составов, показавших наибольшее увеличение концентрации кислоты в растворе, а также для механических смесей компонентов с аналогичными составами, была

дополнительно изучена кинетика растворения. Увеличение скорости растворения фумаровой кислоты определялось как отношение изменения концентрации раствора, полученного при растворении исследуемой твердой дисперсии или смеси компонентов, к изменению концентрации раствора чистой фумаровой кислоты за одинаковые временные интервалы относительно начала эксперимента. Полученные результаты, в целом, аналогичны экспериментальным данным для бензойной кислоты, описанным в разделе 3.1. Так же, как и для бензойной кислоты, наблюдаются различия в скорости растворения твердых дисперсий от скорости растворения индивидуальной кислоты и ее механических смесей с полимерами (рисунки 3.17, 3.18).

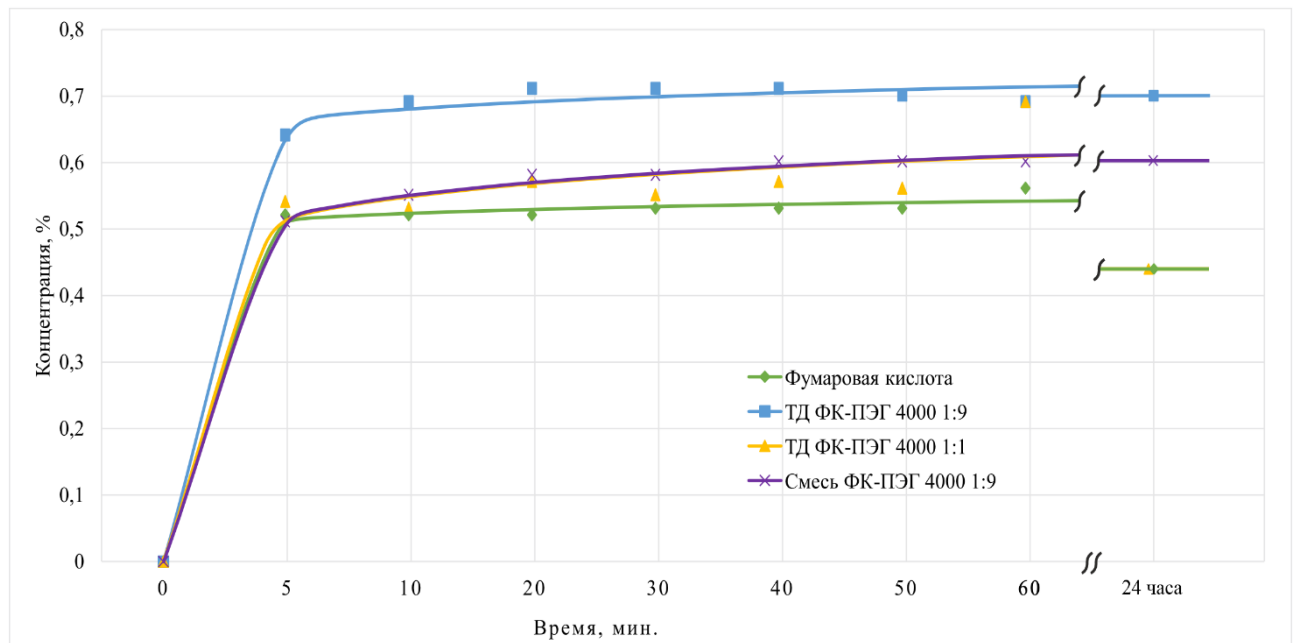


Рисунок 3.17 – Кинетика растворения фумаровой кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПЭГ 4000

Интересно, что в случае фумаровой кислоты это отличие ярко выражено для дисперсий с поливинилпирролидоном и гораздо слабее – для дисперсий с полиэтиленгликолем.

Так же, как и для бензойной кислоты, наблюдаемые эффекты зависят от содержания полимера в твердой дисперсии [117]. Колебания концентраций

фумаровой кислоты тоже фиксируются на кинетических кривых, хотя и в меньшей степени, чем это наблюдалось в случае бензойной кислоты.

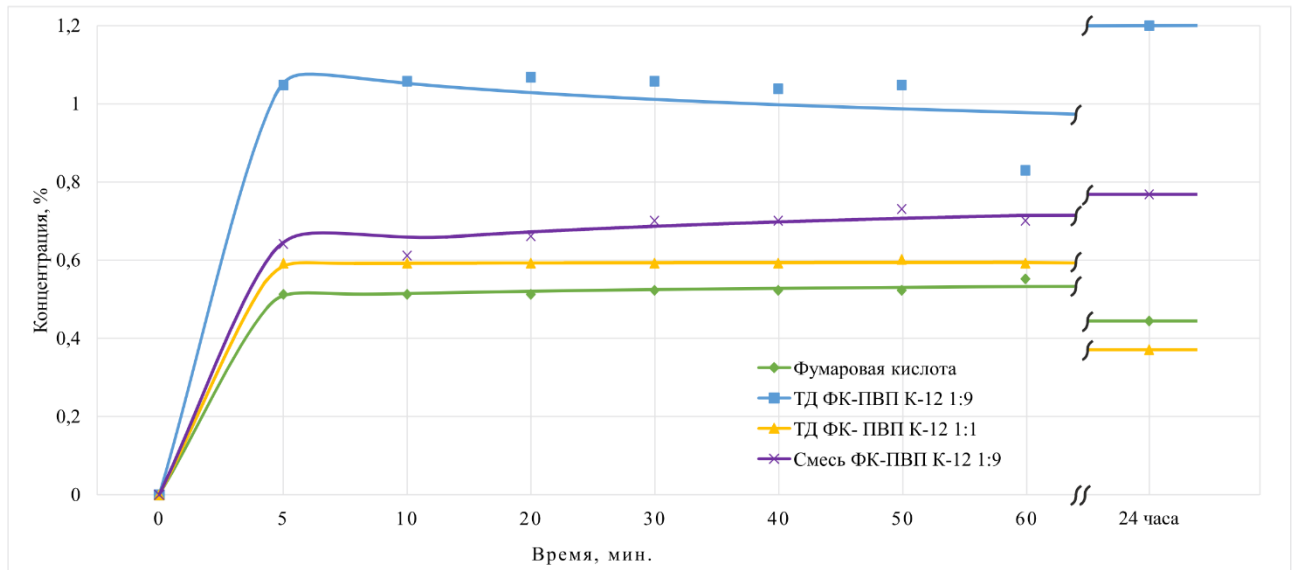


Рисунок 3.18 – Кинетика растворения фумаровой кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПВП К-12

Наблюдаемое увеличение скорости растворения фумаровой кислоты из состава твердых дисперсий высокой удельной поверхностью растворяемых веществ. При этом они создают в растворе временное пересыщение относительно стабильной кристаллической формы, проявляющееся в увеличении эффективной растворимости.

В пересыщенных растворах фумаровой кислоты в процессе хранения ожидаемо происходит рост кристаллов избытка кислоты. В растворах твердых дисперсий с ПЭГ 4000 ситуация в целом напоминает случай бензойной кислоты: образуются кристаллы иной формы по сравнению с раствором чистой кислоты. Однако в случае дисперсий фумаровой кислоты, в отличие от бензойной, кристаллы преимущественно находятся на дне пробирки и в меньшей степени на стенках, а в объеме кристаллов нет (рисунок 3.19).

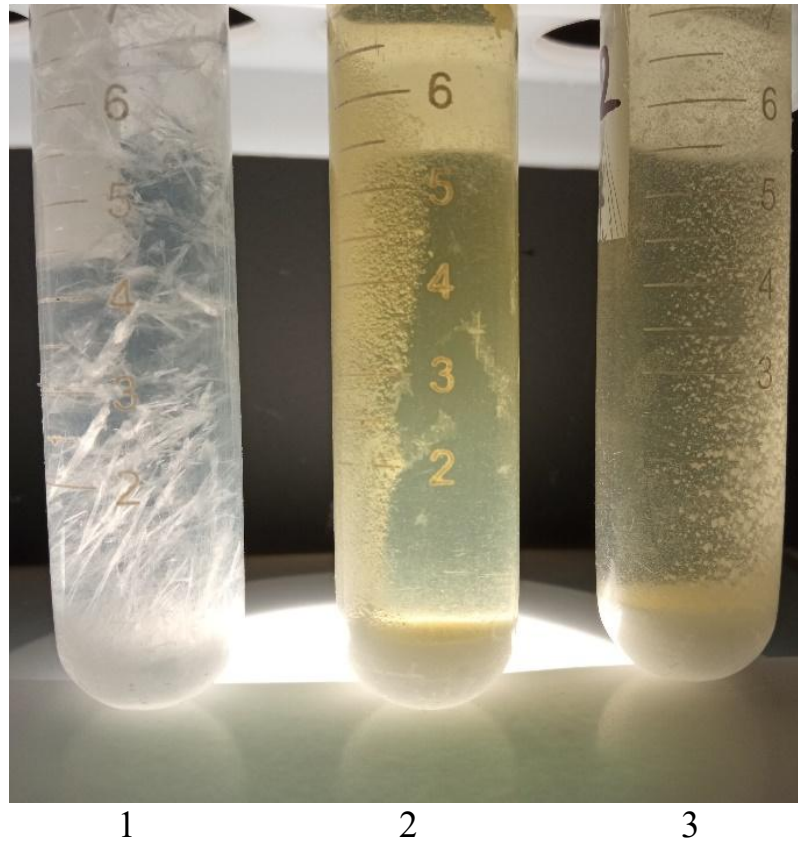


Рисунок 3.19 – Внешний вид пересыщенного раствора фумаровой кислоты (1), раствора твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 в соотношении 1:9 (2), раствора твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 в соотношении 1:1(3) после хранения в течение 5 суток

Заметно отличаются по своему поведению при хранении растворы твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПВП К-12. В растворе дисперсии в соотношении компонентов 1:9 после хранения в течение 5 суток осадок отсутствует, в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 в соотношении 1:1 весьма незначительное количество кристаллов сформировалось на стенках сосуда (рисунок 3.20).

По всей вероятности, присутствие поливинилпирролидона затрудняет формирование кристаллов фумаровой кислоты, возможно, из-за стабилизации ее растворенных частиц.

Таким образом, на эффективную концентрацию кислот в растворах влияют, как минимум, два фактора – термодинамический, повышающий равновесную

растворимость, и кинетический, создающий условия для пересыщения растворов и повышающий кажущуюся растворимость.

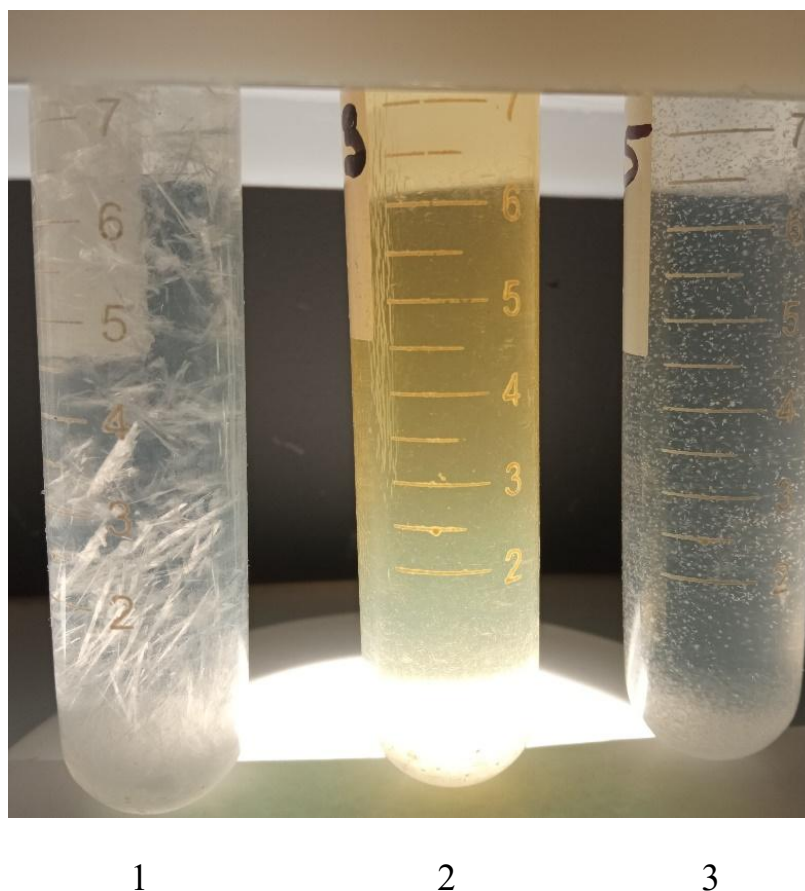


Рисунок 3.20 – Внешний вид пересыщенного раствора фумаровой кислоты (1), раствора твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 в соотношении 1:9 (2), раствора твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 в соотношении 1:1(3) после хранения в течение 5 суток

Результаты экспериментов показывают, что химическая структура полимера, его молекулярная масса и соотношение фумаровой кислоты к полимеру по массе являются важными факторами, способствующими увеличению эффективной растворимости фумаровой кислоты. Это свидетельствует о том, что выбор полимера и его свойства могут значительно влиять на формирование твердых дисперсий и, соответственно, на эффективную растворимость активного вещества.

Увеличение концентрации фумаровой кислоты в растворах ее смесей с полимерами указывает, что и для данного соединения следует рассматривать наличие солюбилизующего эффекта со стороны полимера. Как отмечалось

выше, этот эффект может быть обусловлен различными факторами, включая способность полимера образовывать водородные связи с молекулами фумаровой кислоты и его влияние на физико-химические характеристики раствора, такие как вязкость и поверхностное натяжение.

В ходе исследований было установлено, что растворимость и скорость растворения фумаровой кислоты из твердых дисперсий значительно выше по сравнению как с компонентами смеси, так и с чистым веществом. Эти данные подтверждают, что технология получения твердых дисперсий имеет решающее значение для улучшения растворимости активного вещества.

3.2.2 Исследование возможных механизмов увеличения растворимости и скорости растворения фумаровой кислоты

Для дальнейших исследований так же, как в случае с твердыми дисперсиями бензойной кислоты, были выбраны образцы, продемонстрировавшие наивысшие показатели растворимости фумаровой кислоты – твердые дисперсии с ПВП К-12 и ПЭГ-4000 в массовом соотношении кислоты к полимеру 1:9.

Чтобы выяснить механизмы, способствующие повышению растворимости фумаровой кислоты из ее твердых дисперсий, были проведены комплексные исследования отобранных образцов с использованием рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии и метода динамического рассеяния света. Результаты исследований, изложенные в этой части диссертации, опубликованы автором в соответствующих статьях [137-139].

Задачей исследования методом динамического светорассеяния было получение подробной информации о среднем размере частиц и их распределении по размерам в растворах твердых дисперсий фумаровой кислоты.

При исследовании раствора твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 было обнаружено, что распределение частиц по размерам имеет бимодальный характер с максимумами при 7 и 42 нм (рисунок 3.21). Доля более мелких частиц невелика, а индекс полидисперсности составляет 0,51, что позволяет классифицировать данную коллоидную систему как монодисперсную.

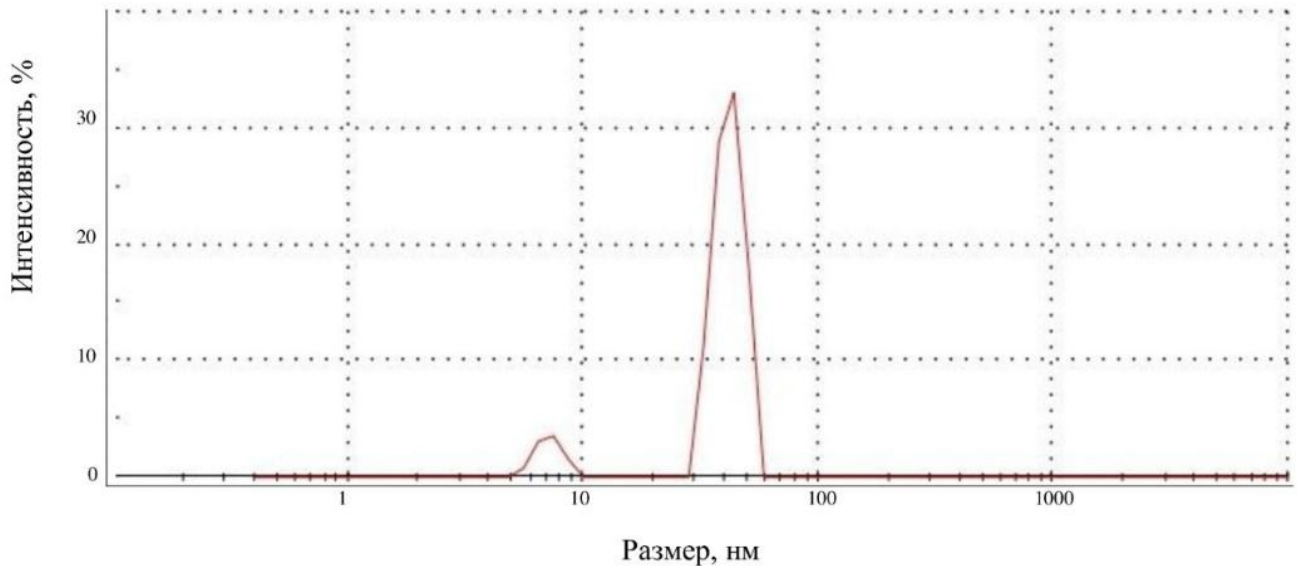


Рисунок 3.21 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты ПЭГ 4000

При изучении размеров частиц в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПВП К-12 определено, что в растворе твердой дисперсии образуются агрегаты с узким распределением частиц по размерам и средним диаметром 67 нм, что вновь указывает на образование монодисперсной коллоидной системы при растворении (рисунок 3.22).

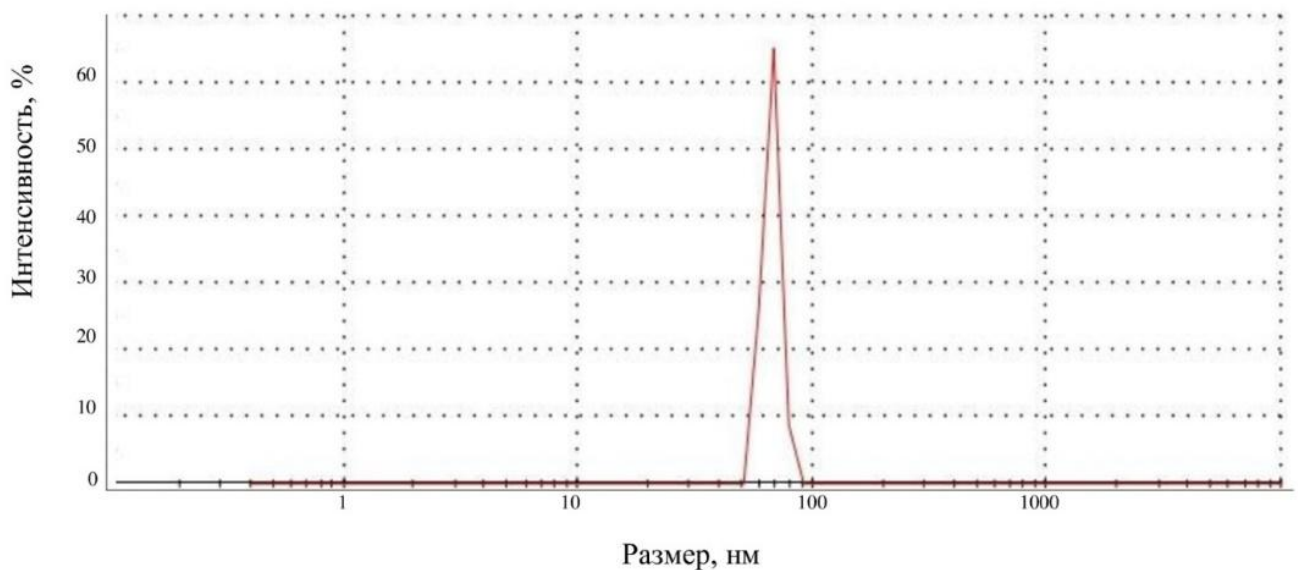


Рисунок 3.22 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты ПВП К-12

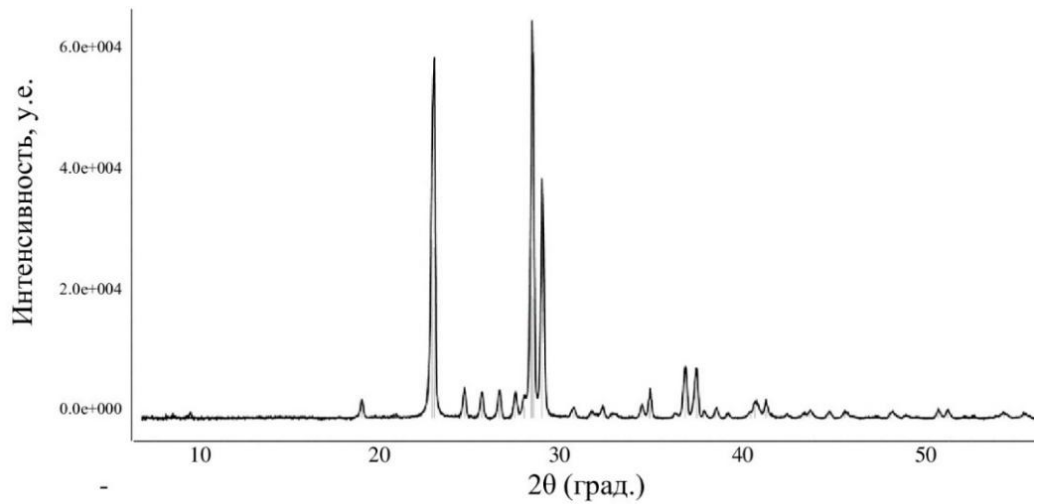
Таким образом, на основе полученных результатов исследования растворов твердых дисперсий фумаровой кислоты, проведенного с использованием метода динамического светорассеяния, можно сделать обоснованный вывод о том, что растворение исследуемых образцов приводит к образованию монодисперсных коллоидных растворов [123, 124]. Это является одним из основных факторов, способствующих увеличению растворимости малорастворимых веществ.

Основной задачей, которая была поставлена перед рентгенофазовым анализом исследуемых образцов, являлась оценка фазового состояния фумаровой кислоты в составе ее твердых дисперсий с гидрофильными полимерами. В рамках данного исследования проводилось сравнение дифракционных картин, полученных в результате рентгенофазового анализа фумаровой кислоты, полимеров-носителей, ПВП К-12 и ПЭГ 4000, и их твердых дисперсий в соотношении кислота : полимер 1 к 9.

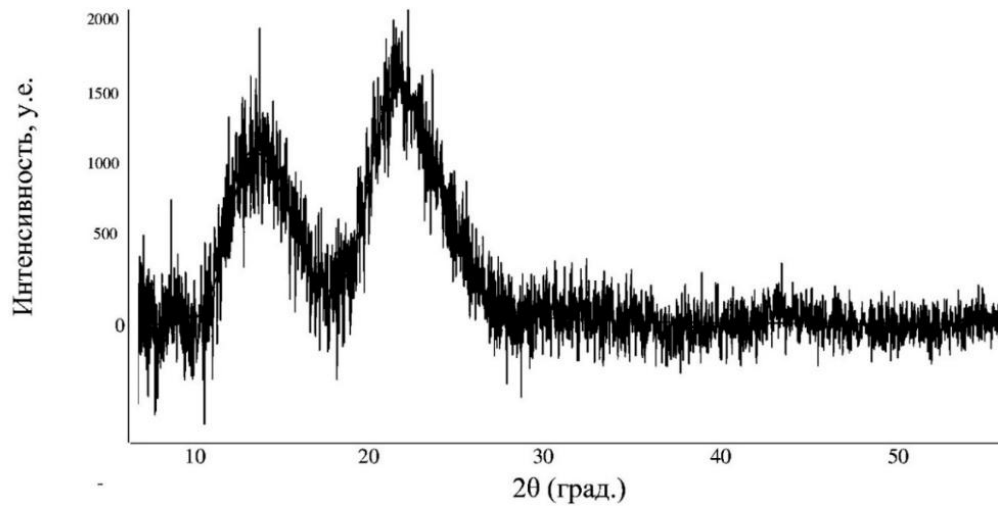
Порошковая рентгеновская дифрактограмма исходной фумаровой кислоты показывает, что данное вещество находится в кристаллическом состоянии, что подтверждается наличием четко выраженных рефлексов при значениях 2θ 22,749, 24,538, 25,585 и 28,567 градусов (рисунок 3.23).

Рентгеновская дифрактограмма поливинилпирролидона демонстрирует аморфную природу вещества, так как на ней не наблюдаются какие-либо рефлексы, что указывает на отсутствие кристаллической структуры.

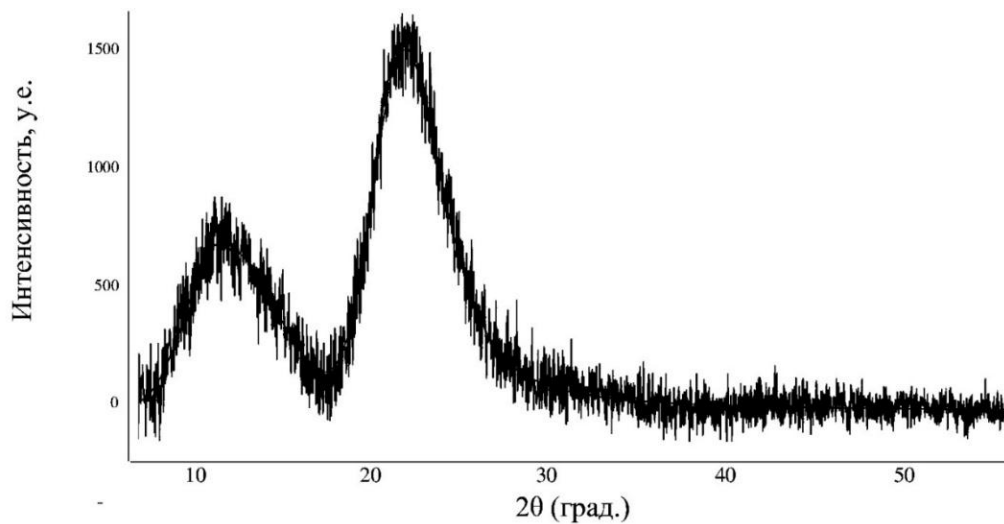
При анализе дифрактограммы твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 также отмечено отсутствие рефлексов, характерных для фумаровой кислоты. Данный факт можно объяснить увеличением массовой доли полимера в твердой дисперсии. Кроме того, не исключено, что в данной системе происходит образование гомогенной со-аморфной системы, что также может влиять на дифракционные характеристики исследуемого образца [125, 126]



1



2



3

Рисунок 3.23 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы фумаровой кислоты (1), ПВП К-12 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 (3)

Таким образом, на основании данных рентгенофазового анализа тип дисперсии строго определить не удастся. Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПВП К-12 может быть классифицирована как система, относящаяся к типу

«кристаллическое вещество, диспергированное в аморфном носителе». Либо же мы имеем дело с твердой дисперсией, относящейся к типу «аморфное вещество, диспергированное в аморфном носителе» [37]. Эта ситуация аналогична описанным выше результатам изучения твердых дисперсий бензойной кислоты с теми же носителями.

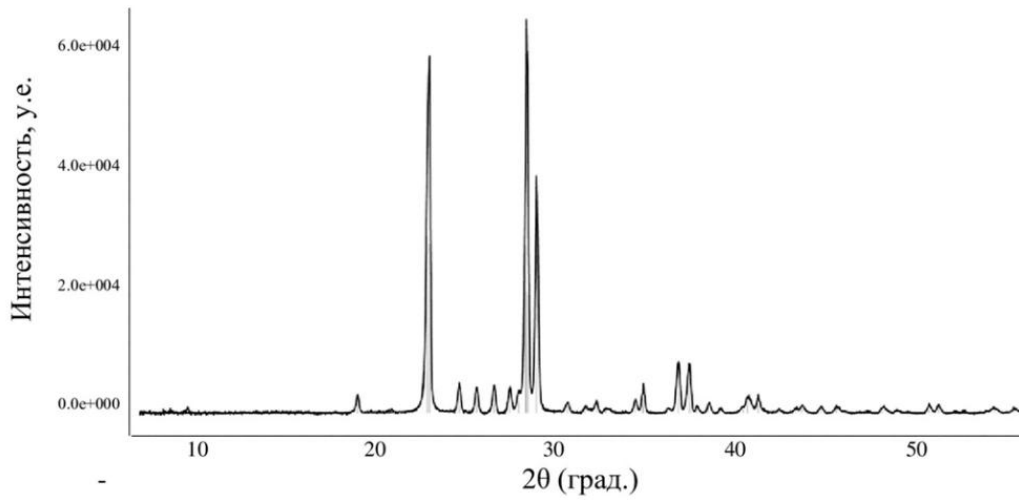
На дифрактограмме, представленной для ПЭГ 4000, можно отчетливо наблюдать два ярко выраженных и интенсивных дифракционных пика при значениях 2θ , равных 19,065 и 23,406 (рисунок 3.24). Эти рефлексы указывают на наличие кристаллических структур в ПЭГ 4000 и свидетельствуют о его определенной степени упорядоченности. Кроме того, набор более мелких рефлексов на данной дифрактограмме может указывать на наличие дополнительных кристаллических фаз или структурных особенностей материала.

При анализе дифрактограммы твердой дисперсии фумаровой кислоты, полученной с использованием ПЭГ 4000, наблюдается снижение интенсивности рефлексов, которые характерны для фумаровой кислоты. Это снижение интенсивности рефлексов может быть объяснено изменением содержания компонента в смеси. Однако нельзя также исключить возможность проявления эффекта уменьшения размера кристаллитов фумаровой кислоты, что может привести к изменению дифракционных характеристик [128]. Таким образом, твердая дисперсия фумаровой кислоты в полиэтиленгликоле может быть однозначно охарактеризована как система, относящаяся к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в кристаллическом носителе» [37].

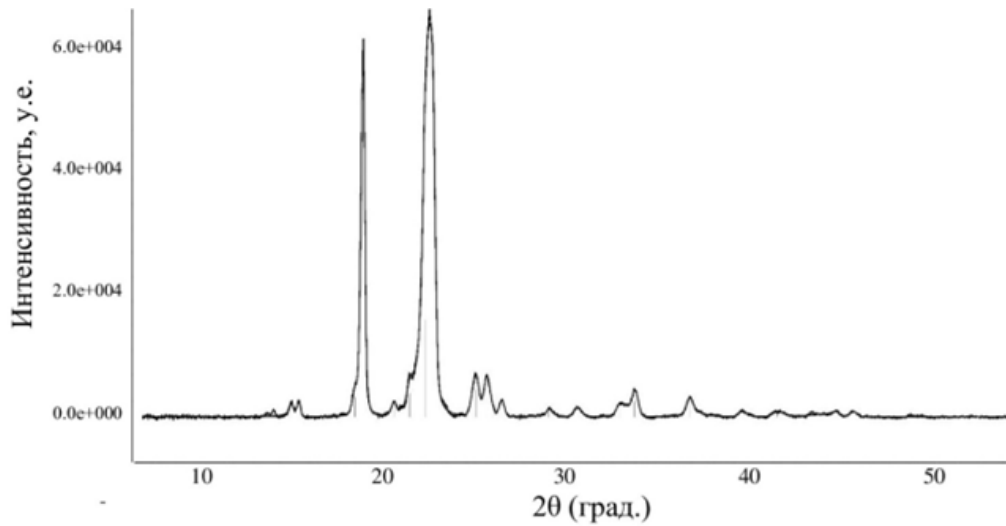
Исследование образцов твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПВП К-12 и ПЭГ 4000 в соотношении компонентов 1:9 с использованием метода инфракрасной (ИК) спектроскопии было проведено с целью идентификации и анализа взаимодействий между компонентами твердых дисперсий.

По аналогии с исследованием образцов твердых дисперсий бензойной кислоты, ИК-спектры твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 4000, а также составляющих их компонентов были тщательно исследованы в диапазонах частот

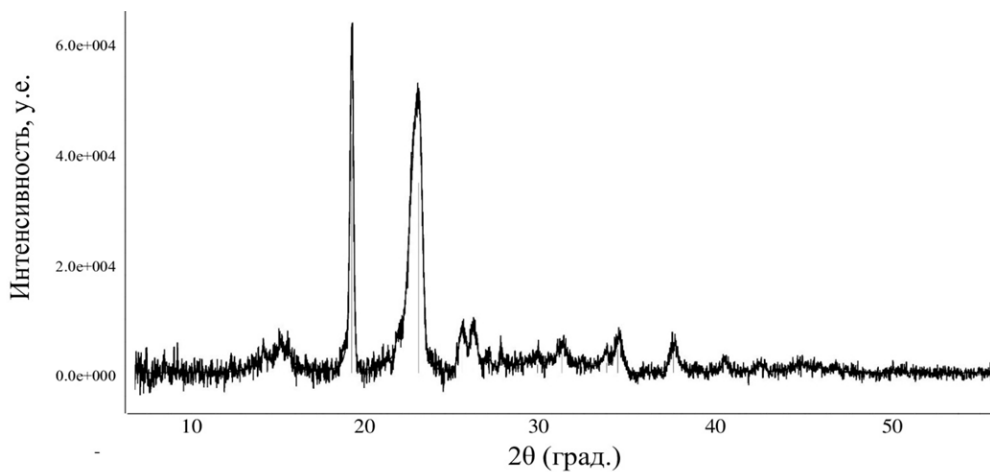
от 3600 до 3200 cm^{-1} , которые соответствуют частотам валентных колебаний гидроксильной группы.



1



2



3

Рисунок 3.24 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы фумаровой кислоты (1), полиэтиленгликоля 4000 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты с полиэтиленгликолем 4000 (3)

Также был проанализирован диапазон частот от 1780 до 1650 см^{-1} , который соответствует валентным колебаниям карбонильной группы. Карбонильные группы фумаровой кислоты и гидроксильные группы полиэтиленгликоля являются ключевыми функциональными группами, которые могут активно участвовать в различных взаимодействиях, включая образование водородных связей.

ИК-спектры твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПВП К-12, а также поливинилпирролидона, были дополнительно проанализированы в диапазоне частот около 1290 см^{-1} , который соответствует валентным колебаниям азогруппы (C–N). Изучение указанных диапазонов частот было осуществлено, поскольку считалось, что взаимодействие этих функциональных групп является наиболее вероятным [130-132].

В ИК-спектре фумаровой кислоты в области 1780-1650 см^{-1} ожидается наблюдение полосы поглощения карбонильной группы при 1676 см^{-1} (рисунок 3.25).

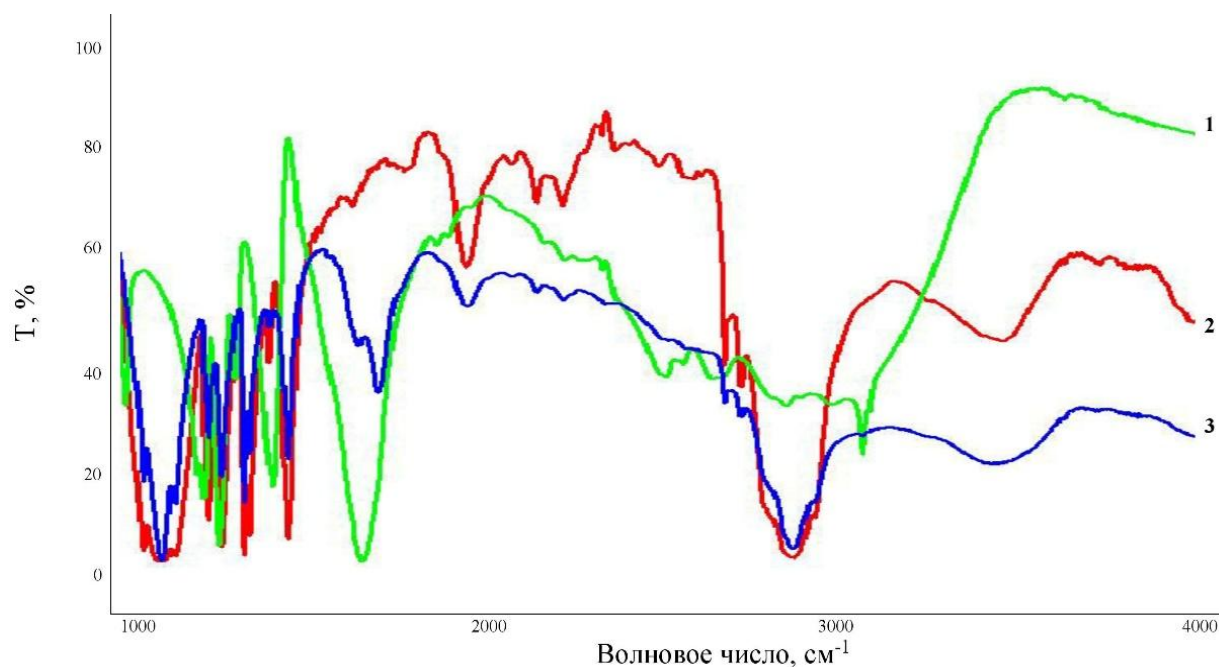


Рисунок 3.25 – Фрагменты ИК-спектров (1000-4000 см^{-1}) фумаровой кислоты (1), полиэтиленгликоля 4000 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты и полиэтиленгликоля 4000 (3)

В ИК-спектре полиэтиленгликоля в диапазоне частот 3600 - 3200 см^{-1} присутствует полоса поглощения с максимумом при 3470 см^{-1} , что свидетельствует о наличии гидроксильных групп в структуре полиэтиленгликоля.

При анализе ИК-спектра твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 наблюдается снижение интенсивности значительного количества характерных полос, присущих фумаровой кислоте. Это, вероятно, связано с экранирующим действием полимера, который может затруднять доступ инфракрасного излучения к молекулам фумаровой кислоты. Это может также свидетельствовать о том, что часть молекул фумаровой кислоты находится в окружении полимера, что может влиять на их физико-химические свойства [125].

В ИК-спектре твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПЭГ 4000 в диапазоне 1780-1650 см^{-1} наблюдается сдвиг и расщепление полосы поглощения карбонильной группы на две составляющие с максимумами поглощения при 1721 см^{-1} и 1666 см^{-1} , а также уменьшение интенсивности поглощения по сравнению с ИК-спектром индивидуальной фумаровой кислоты.

В диапазоне 3600-3200 см^{-1} фиксируется увеличение интенсивности и уширение полосы поглощения при 3470 см^{-1} по сравнению с ИК-спектром полиэтиленгликоля 4000. Данные полученные в ходе анализа ИК-спектра твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 в сравнении с ИК-спектрами компонентов указывают на образование водородных связей между молекулами фумаровой кислоты и полиэтиленгликолем 4000, что может играть ключевую роль в улучшении растворимости фумаровой кислоты из получаемых твердых дисперсий.

Поливинилпирролидон, как уже отмечалось, обладает высокой способностью к образованию комплексов. В этой связи можно было ожидать, что при взаимодействии поливинилпирролидона с фумаровой кислотой будут формироваться водородные связи и возникать комплексы, которые могут влиять на физико-химические свойства получаемой системы [132]. Как правило, наиболее чувствительными к образованию таких связей являются полосы поглощения, соответствующие колебаниям в фрагменте $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ молекулы

поливинилпирролидона. Однако в спектре твердой дисперсии по отношению к ИК-спектру поливинилпирролидона не меняются частоты ни карбонильной группы (1660 см^{-1}), ни связи C–N (1290 см^{-1}) (рисунок 3.26). Следовательно, результаты спектроскопического анализа указывают на то, что взаимодействие между фумаровой кислотой и поливинилпирролидоном в данной системе не приводит к образованию водородных связей

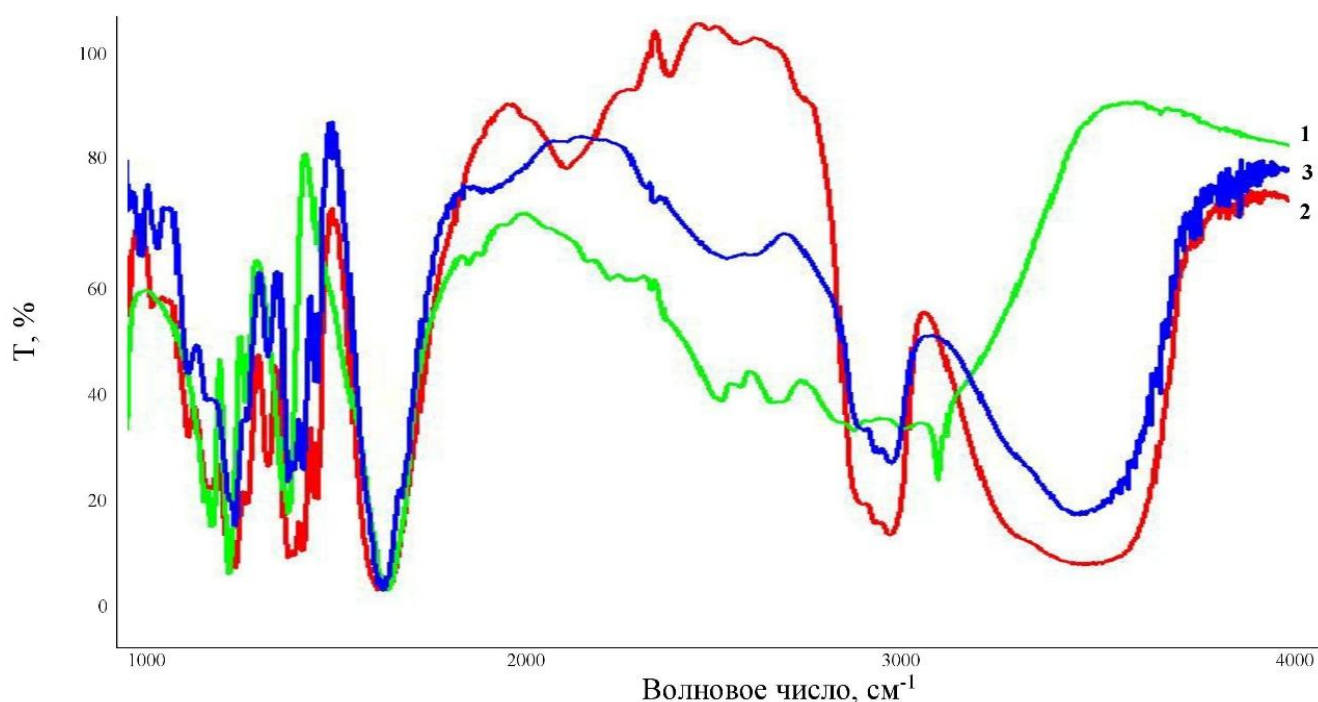


Рисунок 3.26 – Фрагменты ИК-спектров ($1000\text{--}4000\text{ см}^{-1}$) фумаровой кислоты (1), поливинилпирролидона К-12 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты и поливинилпирролидона К-12 (3)

При сравнении ИК-спектров твердой дисперсии со спектрами исходных компонентов наблюдается лишь снижение интенсивности характерных полос поглощения фумаровой кислоты. Это явление можно объяснить относительно низким содержанием фумаровой кислоты в твердой дисперсии, а также возможным экранирующим эффектом полимера [125, 133].

Таким образом, можно заключить, что характер взаимодействия с полимерами одинаков для двух изученных в работе кислот: как бензойная, так и фумаровая кислоты способны к межмолекулярным взаимодействиям с полиэтиленгликолем, тогда как признаков взаимодействия обеих кислот с

макромолекулами поливинилпирролидона спектроскопически зафиксировано не было.

Так же, как и для бензойной кислоты, можно предположить образование комплексов молекулы ПВП-воды-кислоты на этапе растворения [132].

3.3 Общая характеристика процессов, протекающих при растворении твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот

Обобщение представленных в разделах 3.1 и 3.2 результатов приводит к однозначному заключению о характере процесса растворения «избыточного» количества бензойной и фумаровой кислот из их твердых дисперсий. Очевидно, что образуются коллоидные растворы, о чем свидетельствуют данные по светорассеянию и размеры частиц в системах.

Не вызывает сомнений, что присутствие полимеров играет определяющую роль в образовании коллоидных растворов в изучаемых системах. С ростом количества полимера в составе твердой дисперсии возрастает и содержание кислот в водной фазе при растворении дисперсий (рис. 3.4, 3.5, 3.17 и 3.18). Возникает закономерный вопрос: какую роль играют полимеры в протекающих при растворении процессах?

Дополнительная информация о свойствах коллоидных систем, формирующихся при растворении твердых дисперсий, была получена при измерении вязкости растворов. Установлено, что растворы твердых дисперсий, содержащих поливинилпирролидон в качестве носителя, не демонстрируют существенного повышения вязкости относительно вязкости чистого растворителя. Значения вязкости растворов находятся в пределах 1,0-9,8 (рисунок 3.27). В сравнении с растворами твердых дисперсий с поливинилпирролидоном, растворы твердых дисперсий с использованием в качестве носителя полиэтиленгликоля отличаются более высокой вязкостью - до 22,5 мПа для твердой дисперсии фумаровой кислоты с соотношением компонентов 1 к 9, с дальнейшей тенденцией к увеличению. Известно, что увеличение вязкости среды приводит к снижению значений скоростей диффузии и седиментации частиц, что, в свою очередь, уменьшает вероятность нуклеации и последующей кристаллизации растворенного

вещества. Безусловно, повышение вязкости растворов твердых дисперсий положительно влияет на стабильность коллоидных частиц в растворе, соответственно, повышая содержание определяемых кислот в анализируемой пробе. Однако с учетом низкой вязкости растворов, содержащих поливинилпирролидон, только ростом вязкости наблюдаемые эффекты объяснить не удастся.

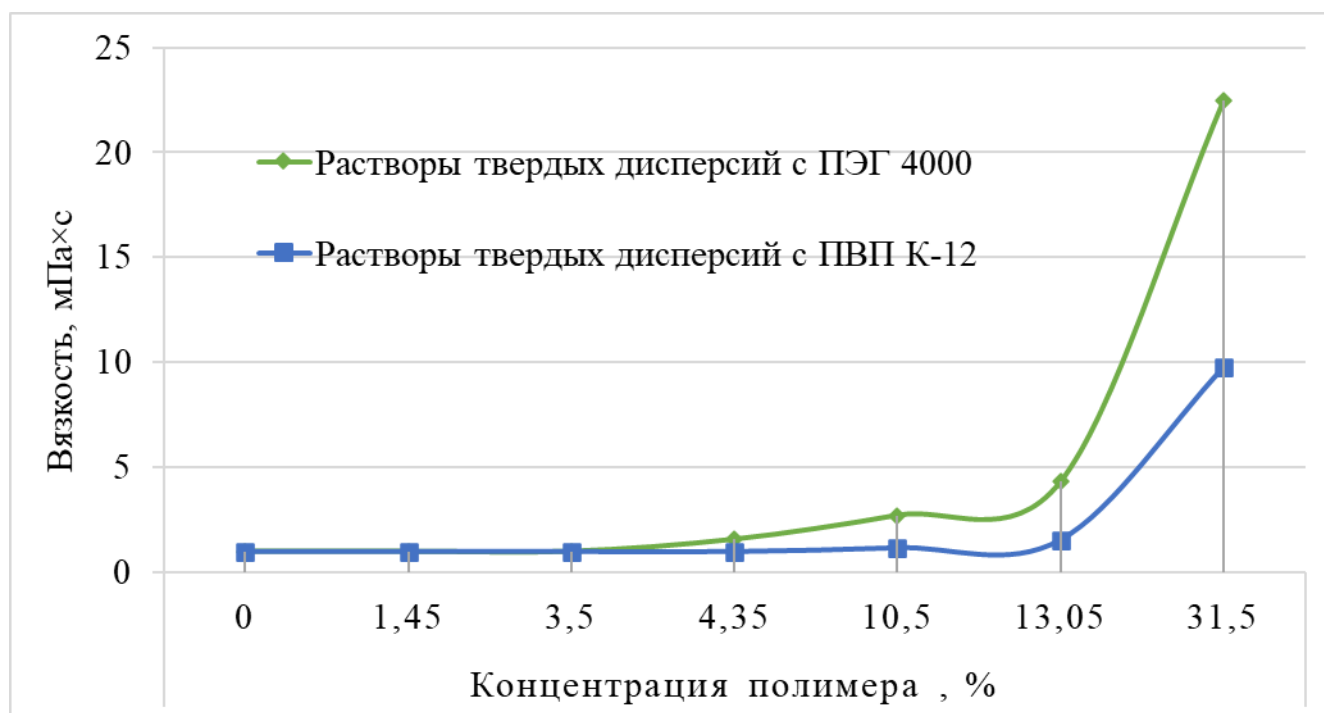


Рисунок 3.27 – Результаты изучения вязкости растворов твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПВП К-12 и ПЭГ 4000

Наиболее вероятным фактором, обуславливающим протекающие явления, представляется кинетическая стерическая стабилизация коллоидных частиц кислот в результате адсорбции полимеров на поверхности этих частиц и формирования своеобразного защитного слоя, препятствующего агрегации частиц кислот [140, 141].

На основании данных, полученных в ходе изучения образцов методом ИК-спектроскопии, можно предположить, что адсорбция молекул полиэтиленгликоля

на поверхности частиц кислоты происходит за счет образования водородных связей между карбоксильной группой кислот и гидроксильной группой полимера [142].

Менее очевиден характер взаимодействия молекул бензойной и фумаровой кислот с поливинилпирролидоном, в этих случаях спектроскопического подтверждения взаимодействия молекул получено не было. Возможно, происходит комплексообразование кислоты с ПВП на этапе растворения, а также неионогенная физическая адсорбция этого полимера на поверхности кристаллитов кислот. [132, 143].

Можно предположить следующий механизм стабилизации коллоидных частиц. При растворении в воде твердых дисперсий, содержащих 50% кислоты и одновременно самые низкие из исследованных концентрации полимеров, адсорбированные полимерные цепи, вероятно, вытянуты по поверхности частиц кислоты, за счет большей площади поверхности, доступной макромолекулам полимера. Схематическое представление механизма устойчивости этой системы приведено на рисунке 3.28.

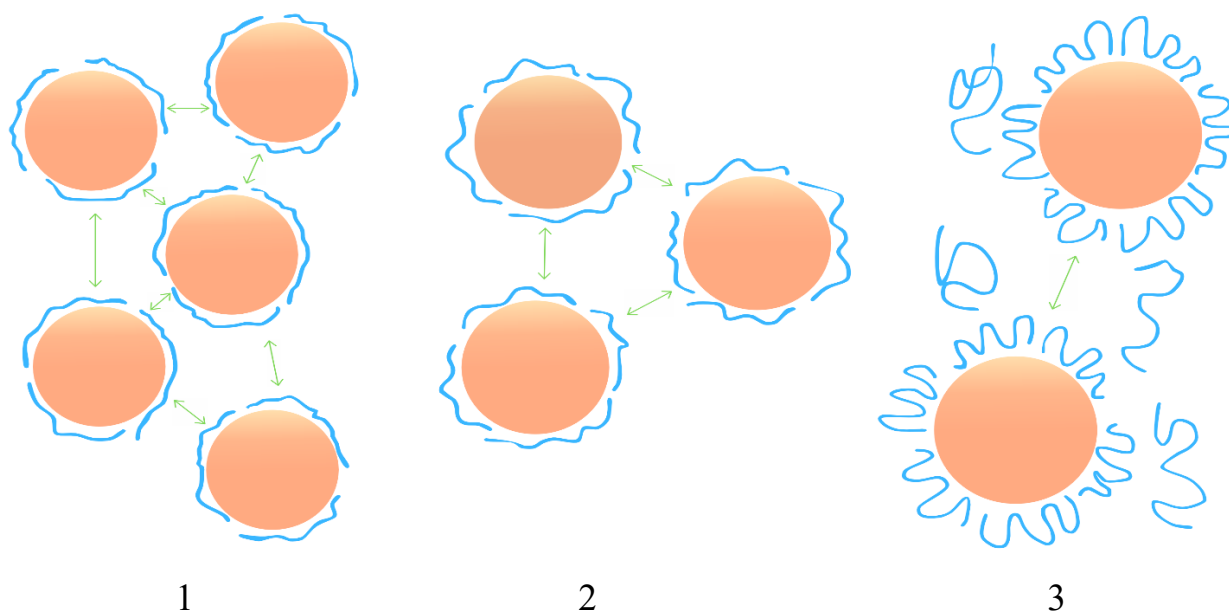


Рисунок 3.28 – Механизм стабилизации коллоидных частиц кислот при растворении их твердых дисперсий. Соотношение кислота : полимер в твердой дисперсии 1:1 (1), 2,5:7,5 (2), 1:9 (3)

При растворении твердых дисперсий с содержанием полимера 75 и 90% происходит увеличение числа адсорбированных цепей полимера на единицу

поверхности и, как следствие, более изогнутой конформации адсорбированных цепей полимера, что в свою очередь усиливает стерическую защиту.

Таким образом, адсорбция полимеров на поверхности частиц кислот значительно ограничивают контакты частиц и препятствуют их агрегации в более крупные структуры, что приводит к стерической стабилизации кристаллитов кислоты в растворах из твердых дисперсий с полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном.

Высказанные нами предположения адекватно описывают все наблюдаемые эффекты. Согласно нашим предположениям, механизм стабилизации коллоидных частиц кислот при растворении их твердых дисперсий является в значительной степени стерическим. Наиболее стабильные системы были получены в случаях максимальной концентрации полимеров в твердых дисперсиях.

Образовавшиеся коллоидные растворы не являются равновесными состояниями для изучаемых систем, о чем свидетельствует постепенная кристаллизация кислот из этих растворов, описанная в разделах 3.1 и 3.2. Интересно, что более стабильными оказались растворы фумаровой кислоты, причем в наименьшей степени в одинаковых условиях кристаллизация протекала из растворов, содержащих поливинилпирролидон. Важной практической рекомендацией при применении технологии твердых дисперсий является следующее: растворы, приготовленные из твердых дисперсий, должны выдерживаться в течение суток для достижения максимальной концентрации кислоты в растворе, но их не следует хранить более длительное время, поскольку далее следует кристаллизация избытка кислоты.

3.4 Бактерицидные свойства и стабильность твердых дисперсий

бензойной и фумаровой кислот

3.4.1 Результаты определения минимальной подавляющей концентрации бензойной кислоты в виде чистого вещества и в составе ее твердых дисперсий

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводится для выявления наименьшей концентрации антимикробного агента, которая

способна подавить видимый рост микроорганизмов в условиях лабораторного эксперимента. С целью изучения влияния технологии получения твёрдых дисперсий с гидрофильными полимерами на эффективность бензойной кислоты проведены сравнительные исследования образцов по определению минимальной подавляющей концентрации в отношении штамма *E. coli*.

По результатам проведенных лабораторных испытаний была установлена МПК бензойной кислоты, которая составила 1,952 г/л. Результаты, полученные при использовании твердых дисперсий различного состава, представлены в таблице 3.4, и приложениях А, Б, В.

Таблица 3.4 – Значения МПК образцов твердых дисперсий бензойной кислоты в отношении *E. coli*

№ п/п	Объект	МПК, г/л	МПК, в пересчете на бензойную кислоту, г/л
1.	Бензойная кислота	1,952	1,952
2.	Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПВП К-12	19,52	1,952
3.	Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПЭГ 4000	9,76	0,976

Из данных таблицы 3.4 видно, что МПК бензойной кислоты в растворе ее твердой дисперсии с ПВП К-12 оказалась равной МПК чистой бензойной кислоты в отношении *E. coli*. Это свидетельствует о том, что в данной системе бензойная кислота сохраняет свою антимикробную активность на уровне, сопоставимом с чистым веществом.

В то же время, МПК в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000, пересчитанная на чистую бензойную кислоту, уменьшилась вдвое. Это означает, что включение бензойной кислоты в твердую дисперсию с ПЭГ 4000

приводит к увеличению ее антимикробной активности по сравнению с чистым веществом.

Таким образом, результаты исследования МПК показали, что твердые дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 и ПЭГ 4000 имеют различную антимикробную активность, что может быть связано с особенностями растворимости твердых дисперсий. Результаты исследования МПК подчеркивают перспективность практического применения бензойной кислоты в составе ее твердых дисперсий с гидрофильными полимерами.

3.4.2 Исследование стабильности твердых дисперсий бензойной кислоты

С целью определения стабильности и сроков годности образцы твердых дисперсий бензойной кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 были заложены на долгосрочные испытания. Эти испытания проводились для того, чтобы оценить, как изменяются содержание бензойной кислоты в составе образца в течение определенного времени, а также для выявления возможных изменений физических характеристик. План исследования стабильности опытных партий твердых дисперсий бензойной кислоты представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – План исследований стабильности опытных партий твердых дисперсий бензойной кислоты

№ п/п	Срок хранения, мес.	Дата изъятия партии твердой дисперсии бензойной кислоты	
		ПВП К-12	ПЭГ 4000
1.	Дата закладки	20.09.2021	20.09.2021
2.	3	20.12.2021	20.12.2021
3.	6	21.03.2022	21.03.2022
4.	9	20.06.2022	20.06.2022

Продолжение таблицы 3.5

№ п/п	Срок хранения, мес.	Дата изъятия партии твердой дисперсии бензойной кислоты	Дата изъятия партии твердой дисперсии бензойной кислоты
		ПВП К-12	ПЭГ 4000
5.	12	19.09.2022	19.09.2022
6.	18	21.03.2023	21.03.2023
7.	24	19.09.2023	19.09.2023

В ходе испытаний было установлено, что разработанные составы твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12 и ПЭГ 4000 демонстрируют постоянство основных физических характеристик, а также стабильность качественного и количественного содержания бензойной кислоты на протяжении всего срока хранения. Это означает, что активное вещество сохраняет свои свойства и не подвергается значительным изменениям, что является важным показателем для оценки пригодности твердых дисперсий к использованию.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что такие показатели качества, как описание и подлинность в процессе эксперимента оставались стабильными для твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12 и ПЭГ 4000 на протяжении всего срока исследования (таблица 3.6, 3.7).

Таблица 3.6 – Результаты исследования стабильности твердой дисперсии бензойной кислоты и ПВП К-12

№ п/п	Срок хранения	Вид упаковки	Дата анализа	Внешний вид	Содержание бензойной кислоты, 8,5-11,5%
1.	Входной контроль	полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками	20.09.2021	стеклообразная, прозрачная, твердая масса светло-желтого цвета	10,0
2.	3 месяца	-	20.12.2021	соответствует	10,1

Продолжение таблицы 3.6

№ п/п	Срок хранения	Вид упаковки	Дата анализа	Внешний вид	Содержание бензойной кислоты, 8,5-11,5%
3.	6 месяцев	-	21.03.2022	соответствует	9,9
4.	9 месяцев	-	20.06.2022	соответствует	9,9
5.	12 месяцев	-	19.09.2022	соответствует	10,0
6.	18 месяцев	-	21.03.2023	соответствует	10,0
7.	24 месяца	-	19.09.2023	соответствует	9,8

Таблица 3.7 – Результаты исследования стабильности твердой дисперсии бензойной кислоты и ПЭГ 4000

№ п/п	Срок хранения	Вид упаковки	Дата анализа	Внешний вид	Содержание бензойной кислоты, 8,5-11,5%
1.	Входной контроль	полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками	20.09.2021	воскоподобная, непрозрачная твердая масса белого цвета	10,1
2.	3 месяца	-	20.12.2021	соответствует	10,0
3.	6 месяцев	-	21.03.2022	соответствует	10,0
4.	9 месяцев	-	20.06.2022	соответствует	9,9
5.	12 месяцев	-	19.09.2022	соответствует	10,0
6.	18 месяцев	-	21.03.2023	соответствует	9,9
7.	24 месяца	-	19.09.2023	соответствует	9,8

В процессе хранения во внешнем виде твердых дисперсий наблюдался переход окраски в более темный тон, тем не менее изменение окраски не влияло на состав и физические параметры.

Признаки, характеризующие нарушения однородности и перекристаллизации, не были обнаружены. Содержание бензойной кислоты оставалось постоянным, при этом колебания содержания кислоты в процессе хранения составляли от 10,1 до 9,8%, что не превышает $10,0 \pm 15,0\%$ и соответствует требованиям спецификации продукта (приложение Г).

На основании полученных данных установлен срок годности твердых дисперсий при 25°C, влажности не более 70% в защищенном от прямых солнечных лучей месте, упакованной в полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками равный 24 месяцам с даты производства.

Таким образом, результаты долгосрочных испытаний подтверждают, что образцы твердых дисперсий бензойной кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 обладают хорошей стабильностью, что делает их перспективными для дальнейшего практического применения.

3.4.3 Результаты определения минимальной подавляющей концентрации фумаровой кислоты в виде чистого вещества и в составе ее твердых дисперсий

С целью изучения эффективности фумаровой кислоты в составе твердых дисперсий с ПЭГ 4000 и ПВП К-12, а также в кислоты чистом виде, были проведены сравнительные исследования для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) образцов в отношении *E. coli*.

По результатам проведенных лабораторных испытаний была установлена минимальная подавляющая концентрация фумаровой кислоты, которая составила 14,86 г/л. Для ее твердых дисперсий с ПВП К-12 и ПЭГ 4000 полученные данные приведены в таблице 3.8, приложениях Д, Е, Ж.

Таким образом, минимальная подавляющая концентрация (МПК) фумаровой кислоты в растворе ее твердой дисперсии с ПВП К-12, пересчитанная на чистую

кислоту, уменьшилась вдвое по сравнению с МПК чистой фумаровой кислоты в отношении *E. coli*.

Таблица 3.8 – Значения МПК образцов фумаровой кислоты и твердых дисперсий фумаровой кислоты в отношении *E. Coli*

№ п/п	Объект	МПК, г/л	МПК, в пересчете на фумаровую кислоту, г/л
1.	Фумаровая кислота	14,86	14,86
2.	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПВП К-12	74,28	7,43
3.	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПЭГ 4000	74,28	7,43

МПК в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000, пересчитанная на чистую фумаровую кислоту, также показала значительное снижение и уменьшилась вдвое. Следовательно, получение твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 приводит к заметному увеличению ее антимикробной активности по сравнению с чистым веществом.

Результаты проведенного исследования минимальной подавляющей концентрации подчеркивают перспективность практического применения фумаровой кислоты в составе ее твердых дисперсий с гидрофильными полимерами. Эти данные могут быть полезны для разработки новых консервантов и антимикробных составов.

На основании литературных данных можно предположить, что твердые дисперсии фумаровой и бензойной кислот, показавшие свою эффективность в отношении штамма *E. Coli*, будут обладать антимикробным эффектом в отношении таких грамотрицательных микроорганизмов как *Salmonella enterica Typhimurium* и *Campylobacter jejuni*. [144]

Согласно требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [145], продовольственное сырье животного происхождения должно

поступать от животных, которые не подвергались воздействию антибиотиков введенных перед убоем до истечения сроков их выведения из организмов таких животных.

Периоды выведения препаратов различаются в зависимости от класса входящих в них антибиотиков и составляют от 7 до 21 дня. В этот промежуток времени целесообразно применять альтернативные антибиотикам средства, включая твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот.

При нормах ввода твердых дисперсий в воду, соответствующих их МПК, масса кислот, попадающих в организм при пересчете на 1 кг массы животного значительно ниже их ЛД₅₀ при пероральном приеме (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Расчетные данные количества кислот, поступивших из их твердых дисперсий в организм свиней группы откорма, при применении с водой

№ п/п	Наименование	ЛД ₅₀ кислоты при пероральном приеме, г/кг	Норма ввода продукта, г на 1 л воды	Среднее потребление воды, л	Средний вес поросенка, кг	Применение с водой	
						Масса кислоты, поступившая в организм, г	Масса кислоты, поступившая в организм при пересчете на кг массы животного, г/кг
1.	Бензойная кислота	2,36	1,952	12	115	23,42	0,20
2.	Твердая дисперсия БК ПВП К-12	2,36	19,52	12	115	23,42	0,20
3.	Твердая дисперсия БК ПЭГ 4000	2,36	9,76	12	115	11,71	0,10
4.	Фумаровая кислота	10,7	14,86	12	115	178,32	1,55

Продолжение таблицы 3.9

№ п/п	Наименование	ЛД ₅₀ кислоты при пероральном приеме, г/кг	Норма ввода продукта, г на 1 л воды	Среднее потребление воды, л	Средний вес поросенка, кг	Применение с водой	
						Масса кислоты, поступившая в организм, г	Масса кислоты, поступившая в организм при пересчете на кг массы животного, г/кг
5.	Твердая дисперсия ФК ПВП К-12	10,7	74,28	12	115	89,14	0,78
6.	Твердая дисперсия БК ПЭГ 4000	10,7	74,28	12	115	89,14	0,78

При нормах ввода твердых дисперсий в корм, соответствующих их МПК, количество кислот, поступающих в организм на 1 кг массы животного, также существенно ниже ЛД₅₀ при пероральном применении (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Расчетные данные количества кислот, поступивших из их твердых дисперсий в организм свиней группы откорма, при применении с кормом

№ п/п	Наименование	ЛД ₅₀ кислоты при пероральном приеме, г/кг	Норма ввода продукта, г на 1 кг корма	Среднее потребление корма, кг	Средний вес поросенка, кг	Применение с кормом	
						Масса кислоты, поступившая в организм, г	Масса кислоты, поступившая в организм при пересчете на кг массы животного, г/кг
1.	Бензойная кислота	2,36	1,952	4	115	7,81	0,07

Продолжение таблицы 3.10

№ п/п	Наименование	ЛД ₅₀ кислоты при пероральном приеме, г/кг	Норма ввода продукта, г на 1 кг корма	Среднее потребление корма, кг	Средний вес поросенка, кг	Применение с кормом	
						Масса кислоты, поступившая в организм, г	Масса кислоты, поступившая в организм при пересчете на кг массы животного, г/кг
2.	Твердая дисперсия БК ПВП К-12	2,36	19,52	4	115	7,81	0,07
3.	Твердая дисперсия БК ПЭГ 4000	2,36	9,76	4	115	3,90	0,03
4.	Фумаровая кислота	10,7	14,86	4	115	59,44	0,52
5.	Твердая дисперсия ФК ПВП К-12	10,7	74,28	4	115	29,71	0,26
6.	Твердая дисперсия БК ПЭГ 4000	10,7	74,28	4	115	29,71	0,26

Таким образом, при нормах ввода в корм или воду твердых дисперсий в значениях их МПК, токсического влияния на организм животных не ожидается, что указывает на безопасность их применения.

Таким образом, нашла подтверждение основная научная гипотеза настоящей работы: увеличение содержания бензойной и фумаровой кислот в растворах за счет их коллоидных форм не только не привело к снижению их антимикробного действия, но и способствовало его росту.

3.4.4 Исследование стабильности твердых дисперсий фумаровой кислоты

С целью оценки стабильности и сроков годности образцы твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 были подвергнуты долгосрочным испытаниям. План исследования стабильности опытных партий твердых дисперсий фумаровой кислоты представлен в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – План исследований стабильности опытных партий твердых дисперсий фумаровой кислоты

№ п/п	Срок хранения, мес.	Дата изъятия партии твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12	Дата изъятия партии твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000
1.	Дата закладки	20.09.2021	20.09.2021
2.	3	20.12.2021	20.12.2021
3.	6	21.03.2022	21.03.2022
4.	9	20.06.2022	20.06.2022
5.	12	19.09.2022	19.09.2022
6.	18	21.03.2023	21.03.2023
7.	24	19.09.2023	19.09.2023

В ходе испытаний было установлено, что разработанные составы твердых дисперсий демонстрируют стабильность основных технологических характеристик, а также сохраняют количественное содержание фумаровой кислоты на протяжении всего срока хранения (таблицы 3.12, 3.13). Это свидетельствует о том, что активное вещество сохраняет свои свойства и не претерпевает значительных изменений, что является важным показателем для оценки их пригодности к использованию.

Результаты проведенных исследований показывают, что такие показатели качества как описание (внешний вид, однородность) и подлинность оставались

стабильными для твердых дисперсий всех составов на протяжении всего периода исследования.

В процессе хранения твердых дисперсий был зафиксирован переход окраски в более темный тон. Тем не менее, это изменение цвета не оказало влияния на количественные и технологические параметры образцов. Признаки, указывающие на нарушение однородности и перекристаллизацию, не были обнаружены. Содержание фумаровой кислоты оставалось стабильным, при этом колебания содержания варьировались от 10,1% до 9,8%, что не превышает диапазон содержания $10,0 \pm 15,0\%$ и соответствует требованиям спецификации продукта. (приложение И).

Таблица 3.12 – Результаты исследования стабильности твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПВП К-12

№ п/п	Срок хранения	Вид упаковки	Дата анализа	Внешний вид	Содержание фумаровой кислоты, 8,5-11,5%
1.	Входной контроль	полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками	20.09.2021	воскоподобная, непрозрачная твердая масса белого цвета	10,1
2.	3 месяца	-	20.12.2021	соответствует	10,0
3.	6 месяцев	-	21.03.2022	соответствует	10,0
4.	9 месяцев	-	20.06.2022	соответствует	9,9
5.	12 месяцев	-	19.09.2022	соответствует	9,9
6.	18 месяцев	-	21.03.2023	соответствует	9,9
7.	24 месяца	-	19.09.2023	соответствует	9,9

На основании полученных данных установлен срок годности твердых дисперсий при 25°C, влажности не более 70% в защищенном от прямых солнечных

лучей месте, упакованной в полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками равный 24 месяцам с даты производства. Таким образом, результаты долгосрочных испытаний подтверждают, что образцы твердых дисперсий фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 обладают хорошей стабильностью, что делает их перспективными для дальнейшего практического применения.

Таблица 3.13 – Результаты исследования стабильности твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПЭГ 4000

№ п/п	Срок хранения	Вид упаковки	Дата анализа	Внешний вид	Содержание фумаровой кислоты, 8,5-11,5%
1.	Входной контроль	полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками	20.09.2021	воскоподобная, непрозрачная твердая масса белого цвета	10,0
2.	3 месяца	-	20.12.2021	соответствует	10,0
3.	6 месяцев	-	21.03.2022	соответствует	10,0
4.	9 месяцев	-	20.06.2022	соответствует	10,0
5.	12 месяцев	-	19.09.2022	соответствует	9,9
6.	18 месяцев	-	21.03.2023	соответствует	9,9
7.	24 месяца	-	19.09.2023	соответствует	9,8

3.5 Выводы

В соответствии с планом эксперимента методом удаления растворителя получены твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот в полиэтиленгликолях (ПЭГ) и поливинилпирролидонах (ПВП) различных молекулярных масс. Подтверждено, что технология твердых дисперсий

обеспечивает более высокое содержание бензойной или фумаровой кислоты в растворе по сравнению с растворением индивидуальных кислот.

Твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот с ПВП К-12 отнесены к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в аморфном носителе», однако не исключен вариант «аморфное вещество, диспергированное в аморфном носителе». Твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ 4000 отнесены к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в кристаллическом носителе».

На основании результатов проведенного комплекса исследований сделаны заключения о причинах увеличения растворимости кислот в составе твердых дисперсий. Для бензойной и фумаровой кислот, диспергированных в ПВП К12, причинами повышения растворимости являются образование системы с высокодисперсной фазой кислоты в полимере-носителе в процессе получения твердой дисперсии, следствием чего является изменение химических потенциалов компонентов и сдвиг равновесия, снижение скорости диффузии частиц за счет увеличения вязкости раствора и образование коллоидного раствора кислоты при растворении ее твердых дисперсий при стабилизирующем действии полимера-носителя.

В случае бензойной кислоты либо фумаровой кислот, диспергированных в ПЭГ 4000, причинами повышения равновесной растворимости также связаны с образованием системы с высокодисперсной фазой кислоты в полимере-носителе в процессе получения твердой дисперсии. При использовании этого полимера получены спектральные доказательства образования водородных связей между молекулами кислоты и макромолекулами полимера.

Определены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *E coli*. МПК бензойной кислоты в растворе ее твердой дисперсии с ПВП равна МПК чистой бензойной кислоты, а МПК в растворе ее твердой дисперсии с ПЭГ 4000, в пересчете на чистую бензойную кислоту, уменьшилась вдвое. МПК фумаровой кислоты в растворах ее твердых дисперсий, в пересчете на чистую фумаровую кислоту, уменьшилась вдвое.

4 ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БЕНЗОЙНОЙ И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТ

4.1 Разработка нормативных документов и промышленная апробация результатов исследования

В рамках диссертационной работы была разработана технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот на основании оптимально подобранной рецептуры и способа приготовления (рисунок 4.1). Схема была адаптирована для предприятия ООО «Агровет».

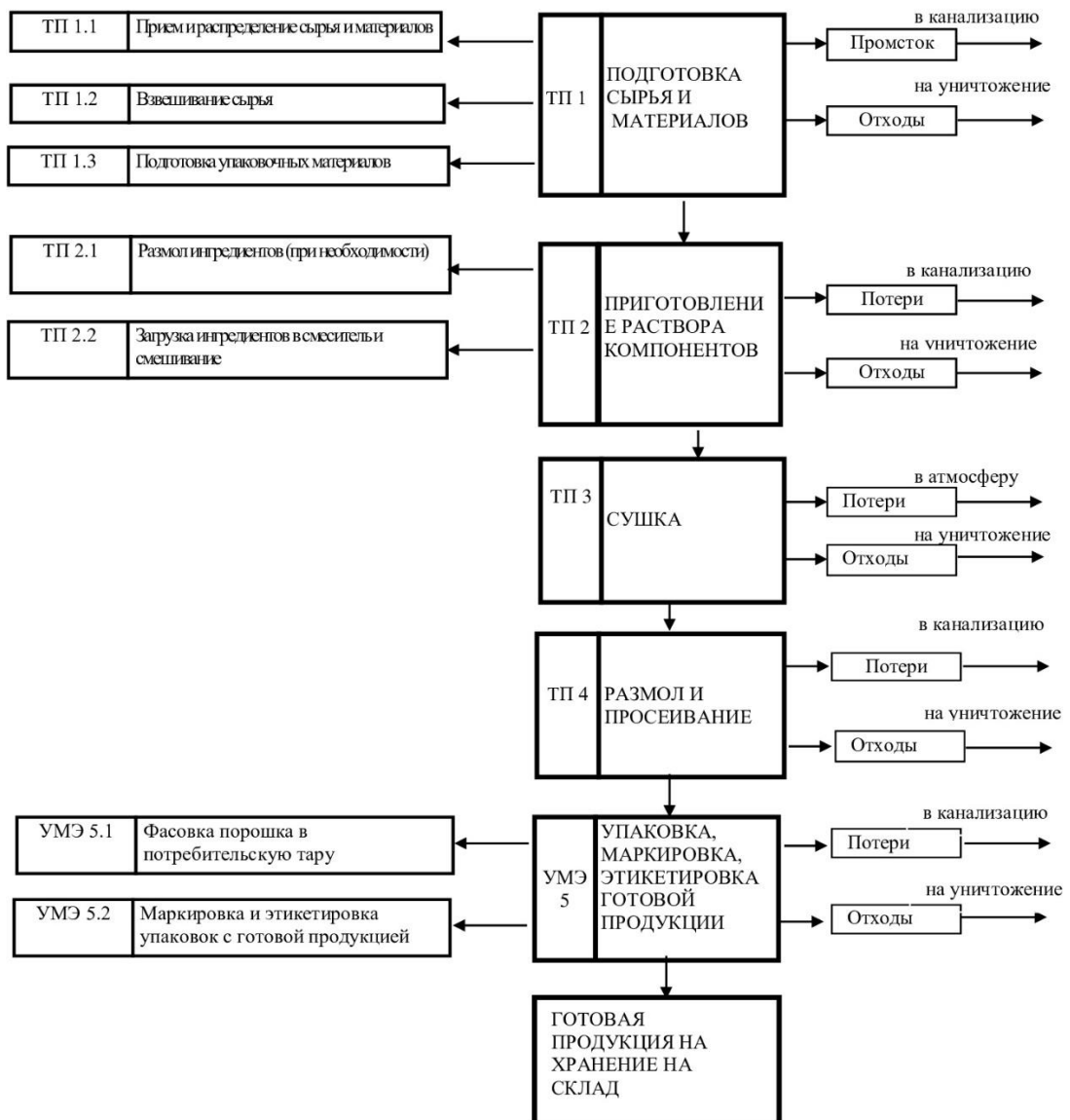


Рисунок 4.1 – Технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот

При производстве кормовых добавок на предприятии ООО «Агровет» соблюдаются требования внутренних нормативных документов, а также нормативно-правовых документов РФ в области охраны труда, промышленной, пожарной и экологической безопасности, касающихся непосредственной деятельности производства. Обеспечивается надлежащее ведение документации, отражающей все этапы производства.

Производство кормовых добавок осуществляется по технологическим схемам на специализированном и автоматизированном оборудовании, предназначенном для проведения конкретных технологических операций.

Принятая технология, аппаратное оформление и система организации производства позволяют оперативно менять на участках номенклатуру выпускаемой продукции, объемы ее производства и виды упаковки после необходимой смены технологической оснастки на оборудовании и проведения комплексной санитарно-гигиенической обработки помещений и оборудования в них.

Производство продукции и санитарная обработка помещений, оборудования и др. осуществляется по разработанным и утвержденным в установленном порядке технологическим инструкциям/протоколам производства и упаковки, стандартным операционным процедурам, инструкциям по эксплуатации оборудования.

При подготовке оборудования, помещений, моющих и дезинфицирующих растворов, технологической одежды и персонала к работе предприятие руководствуется следующими нормативными документами: СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда», решением комиссии ТС № 317 «О применении ветеринарно-санитарных мер в Евразийском экономическом союзе» и своду стандартов «Система стандартов безопасности труда (ССБТ)».

В соответствии с предложенной нами технологической схемой производство твердых дисперсий состоит из следующих этапов:

ТП 1. Подготовка сырья и материалов.

ТП 2. Приготовления раствора компонентов.

ТП 3. Сушка.

ТП 4. Размол и просеивание готовой продукции

УМЭ 5. Упаковка, маркировка, этикетировка готовой продукции.

На склад сырье и материалы доставляют в транспортной таре производителя, размещают на складе и хранят на поддонах. Сырье и материалы, поступающие на склад, должны удовлетворять требованиям действующей внутренней нормативной документации (спецификации). Для производства разрешается применение сырья и материалов после получения разрешения производственной лаборатории, с выдачей аналитического листа.

Транспортную тару с сырьем (материалами) транспортируют из зоны приемки сырья (материалов) к месту хранения, где расставляют по партиям. С целью проверки соответствия маркировки и целостности упаковки, упаковочную тару подвергают внешнему осмотру. На места хранения сырья (материалов) на стеллажах (поддонах) размещают этикетки, на которых указаны характеристики и количество сырья.

На месте хранения сырья производится отбор проб, с принятием мер, предупреждающих загрязнение сырья и окружающей среды. Сырью и материалам, находящимся на контроле (до выдачи или невыдачи аналитического листа), присваивают статус «Карантин», и осуществляется их хранение в указанном статусе до получения заключения производственной лаборатории о результатах анализа. По окончании анализа сырья (материалов) производственная лаборатория выдает заключение о результатах анализа (аналитический лист). Положительное заключение о результатах анализа служит основанием для разрешения использования сырья (материалов) в производстве.

Ответственное лицо в производстве подает заявку на склад на получение сырья (материалов) для производства партии с указанием запланированной даты и времени передачи сырья (материалов). Ответственное лицо на складе подбирает количество одного вида сырья по тарным местам, максимально близким по весу к заявленному количеству. В производство принимаются сырье и материалы,

прошедшие полный входящий контроль после получения разрешения производственной лабораторией.

В запланированное время доставляют необходимое сырье (материалы) в упаковках в помещение временного хранения сырья и материалов производства. Упаковки с сырьем (материалами) очищают от загрязнений, при необходимости убирают внешнюю упаковку и перекладывают на транспортные тележки. На тележках сырье и материалы поступают на участок порошковых кормовых добавок.

Все работы по производству твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот проводятся в контролируемых помещениях. Выполняемые операции и параметры технологического процесса, операции контроля в процессе производства, в том числе проверка подготовки оборудования к работе, проводятся в соответствии с «Технологической инструкцией по производству и упаковке/ Протоколу производства и упаковки». Аппаратурная схема получения твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот разработана на основе последовательности стадий технологического процесса, с учетом физико-химических свойств веществ (рисунок 4.2).

На первом этапе технологического процесса производится взвешивание на весах (2) необходимого количества сырья, согласно информации, указанной в «Технологической инструкции по производству и упаковке» и «Протоколу производства и упаковки».

При необходимости, сырье с крупными частицами предварительно загружают в мельницу (1) и размалывают до получения порошка, необходимой фракции. Остатки сырья взвешивают, закрывают в исходной упаковке, маркируют и возвращают на склад.

Упаковочные материалы передают на стадию фасовки и упаковки. При необходимости размещают на стеллажах.

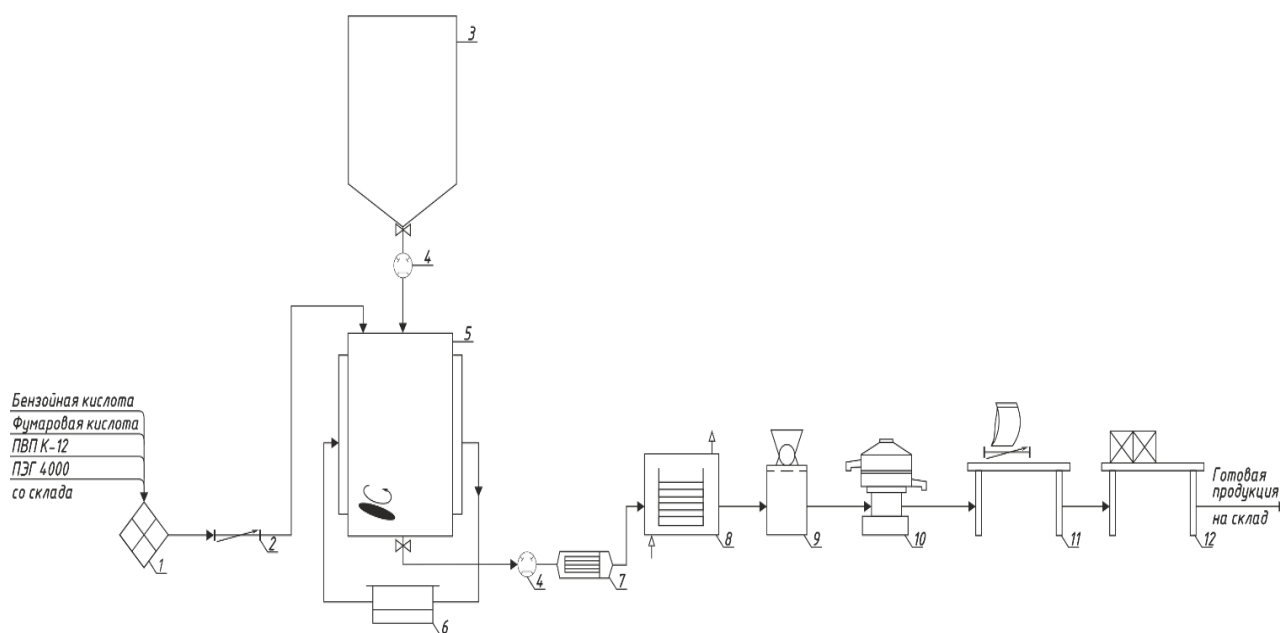


Рисунок 4.2 – Аппаратурная схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот:

1 – мельница, 2 – весы, 3 – расходная емкость, 4 – насос-дозатор, 5 – реактор, 6 – термостат, 7 – фильтр патронный, 8 – сушильный шкаф, 9 – роторная мельница, 10 – вибросито, 11 – фасовка, этикетировка, маркировка, 12 – упаковка в групповую тару

Получение раствора компонентов твердых дисперсий производят в реакторе (5), внутри которого размещен магнитный перемешивающий элемент. Материал изготовления поверхностей реактора, контактирующего с продуктом – нержавеющая сталь. Загрузка ингредиентов смеси твердой дисперсии осуществляется через люк загрузки и при помощи жидкостного насоса-дозатора (4). Контроль загрузки ингредиентов производится по весовому терминалу, встроенному в реактор. Выгрузка готовой смеси производится через донный клапан.

На следующем этапе производства из расходной ёмкости (3) в реактор загружается заданное количество спирта этилового (далее – растворитель), растворитель подогревается до 50 °С. Контроль температуры раствора в реакторе осуществляется посредством термостата (6). После достижения растворителем заданной температуры включается перемешивание со скоростью 500 оборотов в минуту и вносится рецептурное количество кислоты, перемешивание смеси

осуществляется до полного ее растворения. Затем загружается заданное количество полимера-носителя. После загрузки в смеситель всех необходимых сырьевых компонентов происходит смешение раствора при постоянной скорости перемешивания и температуре смеси $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ в течении 20 минут. По истечении указанного времени производится отбор проб для визуального контроля качества смеси по показателю «отсутствие нерастворившихся частиц и механических включений», при положительном заключении лаборатории смесь передается на следующую стадию производства.

Далее, согласно технологической схеме производства, смесь разогревается до температуры $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ и дозируется при помощи насоса-дозатора (4) через патронный фильтр (7) с диаметром пор 20 мкм на стадию удаления растворителя.

Удаление растворителя из смеси осуществляется в сушильном шкафу (8), оснащённом системой принудительной циркуляции с точностью поддержания температуры $75\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течении 12 часов. Материал, контактирующий с продуктом, -нержавеющая сталь. В конструкцию сушильного шкафа внесены изменения, связанные со спецификой продукта, направленные на увеличение эффективности сушки продукта. Подробное описание технических решений не приводится в данной работе из-за обязательств по неразглашению в рамках действующего договора о конфиденциальности.

По истечении указанного времени сушки продукта, материал подвергается размолу на режущей (роторной) мельнице (9) до достижения заданного гранулометрического состава. Далее продукт подвергается просеиванию на вибросите (10) с размером ячеек 2 мм. После окончания просеивания производится контроль качества по показателям, указанным в спецификациях продуктов (приложения Г, И). При положительных результатах контроля качества продукции твердая дисперсия передается на фасовку (11).

Продукт фасуют по 0,1 кг, 0,5 кг, 1 кг в бумажные пакеты с полиэтиленовым вкладышем, или полипропиленовые пакеты с полиэтиленовым вкладышем. Упаковка герметично запаивается или прошивается. На каждую единицу упаковки наносится промаркированная этикетка. В процессе работы контролируют качество

нанесения маркировки и этикетирования. Все данные по ведению процесса заносят в «Протокол производства и упаковки». Для продукции предусмотрена ручная упаковка в групповую тару на столе (12). Сначала собираются ящики из кроя, в ящик укладывается регламентируемое количество готовой продукции, вкладываются инструкции по применению (количество инструкций по применению должно соответствовать количеству пакетов в ящике), ящик заклеивается и наклеивается транспортная этикетка из бумаги этикеточной/писчей или самоклеящаяся этикетка. На транспортную этикетку наносят маркировку, характеризующую упакованную продукцию с дополнительным указанием количества упаковок. Далее готовая продукция перемещается на хранение на склад.

Для апробации и внедрения результатов работы разработаны опытно-промышленные регламенты на производство твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 (приложения К, Л).

Внедрение разработанной технологии производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот была проведена на предприятии ООО «Агровет» (г. Белгород) при выпуске опытно-промышленных партий твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 (приложения М, Н).

Теоретические положения, результаты экспериментальных исследований и промышленной апробации используются в учебном процессе при подготовке бакалавров по направлению 04.03.01 «Химия», магистров по направлениям 04.04.01 «Химия» и 18.04.01 «Химическая технология», что отражено в рабочих программах дисциплин «Коллоидная химия», «Электрофоретические методы в аналитической практике», «Технология твердых лекарственных форм» (приложение П).

Таким образом, на основе проведенных исследований была разработана технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой

кислот, которая охватывает полный цикл работ – от подготовки сырьевых компонентов до передачи готовой продукции на склад.

4.2 Выводы

На основании проведенных исследований предложена технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот, включающая следующие стадии: подготовку сырья и материалов, приготовление раствора компонентов, сушку, размол и просеивание готовой продукции, упаковку, маркировку, этикетировку готовой продукции, транспортировку на склад.

Разработаны опытно-промышленные регламенты на производство твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000.

Внедрение разработанной технологии производства твердых дисперсий бензойной кислоты с ПВП К-12, бензойной кислоты с ПЭГ 4000, фумаровой кислоты с ПВП К-12 и фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 проведена на предприятии ООО «Агровет» (г. Белгород) при выпуске опытно-промышленных партий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования. На основе комплексного исследования свойств твердых дисперсий бензойной кислоты и фумаровой кислоты в полиэтиленгликолях и поливинилпирролидонах предложено решение научной задачи по повышению содержания растворенных форм кислот с целью обеспечения их высокой антимикробной активности.

Методом удаления растворителя получены твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот в полиэтиленгликолях и поливинилпирролидонах различной молекулярной массы. Показано, что технология твердых дисперсий обеспечивает более высокое содержание бензойной или фумаровой кислоты в водном растворе по сравнению с растворением индивидуальных кислот. Повышение концентрации растворенных веществ происходит постепенно, для установления равновесия требуется до 24 часов.

Установлено, что эффект повышения концентрации растворенных кислот зависит от молекулярной массы полимеров и соотношения полимер:кислота. Показано, что в наибольшей степени эффект выражен для полиэтиленгликоля ПЭГ 4000 и поливинилпирролидона ПВП К-12. Оптимальное массовое соотношение кислота: полимер в обоих случаях составляет 1:9.

Твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот с ПВП К-12 отнесены к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в аморфном носителе», твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ 4000 отнесены к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в кристаллическом носителе».

На основе экспериментальных данных сделаны заключения о комплексе причин увеличения эффективной растворимости кислот в составе твердых дисперсий с ПВП и ПЭГ. Основными причинами являются образование системы с высокодисперсной фазой кислоты в полимере-носителе в процессе получения твердой дисперсии, термодинамически обусловленное повышение равновесной растворимости частиц малого радиуса с большой кривизной поверхности и образование коллоидного раствора кислоты при растворении ее твердых дисперсий. Образование монодисперсных коллоидных растворов во всех случаях

подтверждено данными динамического светорассеяния.

Показано, что полученные коллоидные растворы сохраняют кинетическую стабильность в течение примерно 5 суток, образование и рост кристаллов менее выражен в растворах твердых дисперсий с соотношением кислоты: полимер 1:9. Предложен механизм стабилизации, заключающийся в образовании агрегатов из ядра, содержащего частицы кислоты, и окружающих его гидрофильных молекул полимера. Установлено, что адсорбция молекул полиэтиленгликоля на поверхности частиц кислоты происходит за счет образования водородных связей между карбоксильной группой кислот и гидроксильной группой полимера.

Для оптимальных составов твердых дисперсий определены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении *E coli*. По сравнению с индивидуальными бензойной и фумаровой кислотами у кислот в составе твердых дисперсий с ПЭГ 4000 значения МПК снизились вдвое, аналогичный результат получен для твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12, то есть приготовление растворов кислот из их твердых дисперсий способствовало повышению их антимикробной активности.

Доказана стабильность всех твердых дисперсий оптимальных составов при хранении при 25°C, влажности не более 70% в защищенном от прямых солнечных лучей месте.

Предложена технологическая схема производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот, успешно апробированная при выпуске опытных партий на предприятии ООО «Агровет» (г. Белгород). Схема включает следующие стадии: подготовку сырья и материалов, приготовление раствора компонентов, сушку, размол и просеивание готовой продукции, упаковку, маркировку, этикетировку готовой продукции, транспортировку на склад.

Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением перечня как биологически активных веществ, так и гидрофильных полимеров-носителей, способных к образованию твердых дисперсий. Полученные системы могут быть **рекомендованы** к применению в ряде отраслей, в частности, в ветеринарии, биотехнологии, косметической и пищевой промышленности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАВ – биологически активное вещество

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ПВП – поливинилпирролидон

ПЭГ – полиэтиленгликоль

ООО – общество с ограниченной ответственностью

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Моррисон, Р.* Органическая химия / Р. Моррисон, Р. Бойд; пер. с англ. В. М. Демьянович, В. А. Смита; под ред. И. К. Коробицыной. – Москва: Мир, 1974. – 1132 с.
2. *Кери, Франсис Э.* Углубленный курс органической химии. В 2 т. Т. 1. / Ф. Кери, Р. Сандберг; под ред. В. М. Потапов. – Москва: Химия, 1981. – 520 с.
3. *Терней, А.Л.* Современная органическая химия. В 2 т. Т. 1. / А. Л. Терней; пер. с англ. Е. И. Карпейской, Л. М. Орловой; под ред. Н.Н. Суворова. – Москва: Мир, 1981. – 678 с.
4. *Bensid, A.* Antioxidant and antimicrobial preservatives: properties, mechanism of action and applications in food - a review / A. Bensid, N. El Abed, A. Houicher, J.M. Regenstein, F. Özogul // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2022. – Vol. 62. – Pp. 2985–3001.
5. *Люк, Э.* Консерванты в пищевой промышленности: Свойства и применение / Э. Люк, М. Ягер; Пер. с нем. канд. хим. наук Сарафановой Л. А.; Науч. ред. канд. хим. наук Пульцин М. Н. – Санкт-Петербург: ГИОРД, 1998. – 255 с.
6. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA)/ D. Murphy, A. Ricci, Z. Auce, [et al.] // EFSA J. – 2017. – Vol. 15. – №1 – 245 pp.
7. *Peh, E.* Antimicrobial activity of organic acids against *Campylobacter* spp. and development of combinations-A synergistic effect? / E. Peh, S. Kittler, F. Reich, C. Kehrenberg // PLoS One. – 2020. – Vol. 15– № 9.
8. *Tugnoli, B.* From acidifiers to intestinal health enhancers: how organic acids can improve growth efficiency of pigs. / B. Tugnoli, G. Giovagnoni, A. Piva, E. Grilli. // Animals (Basel). – 2020 – Vol. 10. – №1. – P. 134.
9. *Mira, N.P.* On the potential role of naturally occurring carboxylic organic acids as anti-infective agents: opportunities and challenges / N.P. Mira, R. Marshall,

M.J.F. Pinheiro, R. Dieckmann, S.A. Dahouk, N. Skroza, K. Rudnicka, P.A. Lund, D. De Biase // *Int. J. Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 140. – Pp. 119-123.

10. *Усанина, Д. И.* Галофильный штамм-деструктор бензойной кислоты *Halomonas* sp. D2 / Д.И. Усанина, А.А. Пьянкова, Е.Г. Плотникова // *Вестник ПГУ. Биология.* – 2021. – №3 – С. 171-177.

11. *Menon, S.* Benzoic acid inhibition of the alpha, beta, and gamma isozymes of *Agaricus bisporus* tyrosinase/ S. Menon, R.W. Fleck, G. Yong, K.G. Strothkamp. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1990. – Vol. 280. – №1. – Pp. 27-32.

12. *Жолдакова. З.И.* Корректировка ПДК бензойной кислоты и бензоата натрия в воде на основе современных данных (обзор литературы). / З.И. Жолдакова, О.О. Сеницына, Н.В. Харчевникова, И.А. Печникова, Н.И. Беляева // *Гигиена и санитария.* – 2021. – Т. 100. – № 10. – С. 1064-1069.

13. *Salmond, C.V.* The effect of food preservatives on pH homeostasis in *Escherichia coli* / C.V. Salmond, R.G. Kroll, I.R. Booth // *J. Gen. Microbiol.* – 1984. – Vol. 130. – № 11. – Pp. 2845-2850.

14. *Студенцов, Е.П.* Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов - 50 лет поисков / Е.П. Студенцов, С.М. Рамш, Н.Г. Казурова, О.В. Непорожнева, А.В. Гарабаджиу, Т.А. Кочина, М.Г. Воронков, В.А. Кузнецов, Д.В. Криворотов // *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии.* – 2013. – Т. 11. – №4. – С. 3-43.

15. *Садомов, Н.А.* Особенности использования подкислителя в кормлении свиней / Н.А. Садомов, Л.А. Шамсуддин // *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства.* – 2021. – №24-1. – С. 145-152.

16. *Roa Engel, C.A.* Fumaric acid production by fermentation. / C.A. Roa Engel, A.J. Straathof, T.W. Zijlmans, W.M. van Gulik, L.A. van der Wielen // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 78. – №3. – Pp. 379-389.

17. *Levey, S.* A study to determine the toxicity of fumaric acid. / S. Levey, A.G. Lasichak, R. Brimi, J.M. Orten, C.J. Smyth, A.H. Smith // *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.).* – 1946. – Vol. 35. – №10. – Pp. 298-304.

18. *Романова, Н.К.* Современное состояние производства фумаровой кислоты в России. / Н.К. Романова // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – №19. – С. 102-103.
19. *Маевский, Е.И.* О целесообразности применения пищевых добавок на основе субстратов энергетического обмена / Е.И. Маевский, Е.В. Гришина, А.С. Розенфельд, Л.А. Богданова, М.Н. Кондрашова // Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения. – 2001. – Т. 11. – №4. – С. 22-28
20. *Khalikov, S.S.* Solid dispersions of anthelmintics and plant protection preparations / S.S. Khalikov // Solids. – 2021. – Vol. 2. – №. 1. – Pp. 60-75.
21. *Васильченко, Д.С.* Повышение биодоступности лекарственных препаратов методом образования солей / Д.С. Васильченко, Е.В. Янчуковская // Перспективы развития технологии переработки углеводородных и минеральных ресурсов: Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Иркутск: Иркутский национальный исследовательский технический университет. – 2023. – С. 91-93.
22. *Ефремова, Е.И.* Сокристаллы в системах с алкилоксибензойными кислотами: тенденции к образованию / Е.И. Ефремова, З.А. Кудряшова, Л.А. Носикова, И.А. Караваев, С.А. Сырбу // Жидкие кристаллы и их практическое использование. – 2019. – Т. 19 – №4. – С. 16-24.
23. *Good, D.* Dependence of cocrystal formation and thermodynamic stability on moisture sorption by amorphous polymer / D. Good, C. Miranda, N. Rodriguez-Hornedo // Cryst. Eng. Commun. – 2011. – Vol. 13. – Pp. 1181-1189
24. *Sun, C.C.* Cocrystallization for successful drug delivery/ C.C. Sun // Expert Opin Drug Deliv. – 2013. – Vol. 10. – No.2. – Pp. 201-213.
25. *Kaptay G.* On the size and shape dependence of the solubility of nanoparticles in solutions / G. Kaptay // Int J Pharm. – 2012. – Vol. 430. – №1-2. – Pp. 253-257.
26. *Yu, H.* Preparation and characterization of micronized artemisinin via a rapid expansion of supercritical solutions (RESS) method / H. Yu, X. Zhao, Y. Zu // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – Vol. 13. – Pp. 5060-5073.

27. *Van Eerdenbrugh, B.* Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products / B. Van Eerdenbrugh, G. Van den Mooter, P. Augustijns // *Int. J. Pharm.* – 2008. – Vol. 364. – Pp. 64-75.
28. *Chan, H.K.* Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach / H. K. Chan, P. C. Kwok // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2011. – Vol. 63. – Pp. 406-416.
29. *Соболева, О. А.* Избирательное смачивание гетерогенных поверхностей растворами ПАВ / О. А. Соболева // *Вестн. Моск. ун-та.* 2008. –Т. 49 – №1. – С. 11-16.
30. *Ротинян, А.Л.* Теоретическая электрохимия/А.Л. Ротинян, К.И. Тихонов, И.А. Шошина; под ред. А.Л. Ротиняна. – Ленинград: Химия, 1981. – 424 с.
31. *Kipp, J.* Solubilizing systems for parenteral formulation development-small molecules. In: Augustijns P, Brewster M, eds. Solvent systems and their selection in pharmaceuticals and biopharmaceuticals. Biotechnology: pharmaceutical aspects. Vol. VI. New York: Springer, 2007. – Pp. 309–339.
32. *Rubino, J.T.* Cosolvency and deviations from log-linear solubilization / J.T. Rubino, S.H. Yalkowsky // *Pharm. Res.*– 1987. – Vol. 4. – Pp. 231-236.
33. *Patel, V.F.* Advances in oral transmucosal drug delivery. / V. F. Patel, F. Liu, M. B. Brown // *J. Controlled. Release* – 2011. – Vol. 153. – Pp. 106-116.
34. *Knapik-Kowalczyk J.* Physical stability and viscoelastic properties of co-amorphous ezetimibe/simvastatin system / J. Knapik-Kowalczyk, K. Chmiel, K. Jurkiewicz, N.T. Correia, W. Sawicki, M. Paluch // *Pharmaceuticals* – 2019. – Vol. 12. – P. 40.
35. *Moseson D.E.* Amorphous solid dispersions containing residual crystallinity: competition between dissolution and matrix crystallization / D.E. Moseson, I.D. Corum, A. Lust, K.J. Altman, T.N. Hiew, A. Eren, Z.K. Nagy, L.S. Taylor // *Mol. Pharmaceutics* – 2023. – Vol. 20.– Pp. 4802-4825.

36. *Chiou, W. L.* Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin / W.L. Chiou, S. Riegelman // *J. Pharm. Sci.* – 1969. – Vol. 58. – Pp. 1505-1510.
37. *Meng, F.* Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques / F. Meng, U. Gala, H. Chauhan // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 1401-1415.
38. *Vasconcelos, T.* Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs / T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa // *Drug Discov. Today* – 2007. – Vol. 12. – Pp. 1068-1075.
39. *Van Drooge, D.J.* Characterization of the mode of incorporation of lipophilic compounds in solid dispersions at the nanoscale using fluorescence resonance energy transfer (FRET) / D.J. van Drooge, K. Braeckmans, W.L.J. Hinrichs, K. Remaut, S.C. De Smedt, H.W. Frijlink // *Macromol. Rapid Commun.* – 2006. – Vol. 27. – Pp. 1149-1155.
40. *Pouton, C.W.* Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system / C.W. Pouton // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 29. – Pp. 278-287.
41. *Khan, A.W.* Enhanced dissolution and bioavailability of grapefruit flavonoid naringenin by solid dispersion utilizing fourth generation carrier / A.W. Khan, S. Kotta, S.H. Ansari, R.K. Sharma, J. Ali // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2015. – Vol. 41. – Pp. 772-779.
42. *Shamma, R.N.* Soluplus: a novel polymeric solubilizer for optimization of carvedilol solid dispersions: formulation design and effect of method of preparation / R.N. Shamma, M. Basha // *Powder Technol.* – 2013. – Vol. 237. – Pp. 406-414.
43. *Vo, C.L.N.* Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs / C.L.N. Vo, C. Park, B.J. Lee // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2013. – Vol. 85. – Pp. 799-813.
44. *Drooge, D.J.V.* Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry

and gravimetric water vapour sorption techniques / D.J.V. Drooge, W. Hinrichs, M. Visser, H. Frijlink // *Int. J. Pharm.* – 2006. – Vol. 310. – Pp. 220-229.

45. *Kawabata, Y.* Novel crystalline solid dispersion of tranilast with high photostability and improved oral bioavailability / Y. Kawabata, K. Yamamoto, K. Debari, S. Onoue, S. Yamada // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2010. – Vol. 39. – № 4. – Pp. 256-262.

46. *Nikghalb, L.A.* Solid dispersion: methods and polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs / L.A. Nikghalb, G. Singh, K.F. Kahkeshan // *J. Appl. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 2. – Pp. 170-175.

47. *Adibkia, K.* Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology / K. Adibkia, M. Barzegar-Jalali, H. Maheri-Esfanjani, S. Ghanbarzadeh, J. Shokri, A. Sabzevari, Y. Javadzadeh // *Powder Technol.* – 2013. – Vol. 246. – Pp. 448-455.

48. *Eloy, J.O.* Solid dispersions containing ursolic acid in Poloxamer 407 and PEG 6000: a comparative study of fusion and solvent methods / J.O. Eloy, J.M. Marchetti // *Powder Technol.* – 2014. – Vol. 253. – Pp. 98-106.

49. *Okonogi, S.* Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion / S. Okonogi, S., Oguchi, T., Yonemochi, E., Puttipipatkachorn, S. // *Int. J. Pharm.* – 1997. – Vol. 156. – Pp. 175-180.

50. *Guo, Y.* Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions / Y. Guo, E. Shalaev, S. Smith // *Trends Anal. Chem.* – 2013. – Vol. 49. – Pp. 137-144.

51. *Baird, J.A.* Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques/ J.A. Baird, L.S. Taylor. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2012. – Vol. 64. – Pp. 396-421.

52. *Chauhan, H.* Correlating the behavior of polymers in solution as precipitation inhibitor to its amorphous stabilization ability in solid dispersions / H. Chauhan, C.H. Gu, E. Atef // *J. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol.102. – Pp. 1924-1935.

53. *Aakeröy, C.B.* Crystal engineering: strategies and architectures / C.B. Aakeröy // *Acta. Cryst. B* – 1997. – Vol. 53. – Pp. 569-586.

54. *Kea, P.* Investigation of preparation methods on surface/bulk structural relaxation and glass fragility of amorphous solid dispersions / P. Kea, S. Hasegawaa, H. Al-Obaidib, G. Buckton // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 422. – Pp. 170-178.
55. *Fecht, H.J.* Defect-induced melting and solid state amorphization / H.J. Fecht, // *Nature.* – 1992. – Vol. 356. – Pp. 133-135.
56. *Душкин, А.В.* Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы / А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Ю.С. Чистяченко // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – Т. 1. – С. 741-749.
57. *Lim, R.T.Y.* Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing / R.T.Y. Lim, W.K. Ng, R.B.H. Tan // *Powder Technol.* – 2013. – Vol. 240. – Pp. 79-87.
58. *Wei, W.* Solubility, permeability, anti-inflammatory action and *in vivo* pharmacokinetic properties of several mechanochemically obtained pharmaceutical solid dispersions of nimesulide. *Molecules* +/- W. Wei, V.I. Evseenko, M.V. Khvostov, S.A. Borisov, T.G. Tolstikova, N.E. Polyakov, A.V. Dushkin, W. Xu, L. Min, W. Su // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – P. 1513.
59. *Descamps, M.* Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and co-milling: the role of Tg / M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon, V. Caron // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – Vol. 96. – Pp. 1398-1407.
60. *Илибаева, О.М.* Изучение влияния твёрдых дисперсных систем на биофармацевтические свойства нифедипина / О.М. Илибаева // *Молодая фармация. Сборник студенческих работ.* – 1998. – №1. – С. 50-53.
61. *Kolašinac, N.* Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers/ N. Kolašinac, K. Kachrimanis, I. Homšek, B. Grujić, Z. Đurić, S. Ibrić // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 436. – Pp. 161-170.
62. *Damian, F.* Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14 / F. Damian, N. Blaton, L. Naesens, J. Balzarini, R. Kinget, P. Augustijns, G. Van den Mooter // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol. 10. – Pp. 311-322.

63. *Kalivoda, A.* Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazar using hotmelt extrusion / A. Kalivoda, M. Fischbach, P. Kleinebudde // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 439. – Pp. 145-156.
64. *Лыков, М.В.* Распылительные сушилки: основы теории и расчета / М.В. Лыков, Б.И. Леончик. – М.: Машиностроение, 1966. – 332 с.
65. *Vilhelmsen, T.* Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions / T. Vilhelmsen, H. Eliassen, T. Schæfer // *Int. J. Pharm.* – 2005. – Vol. 303. – Pp. 132-142.
66. *Seo, A.* The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer / A. Seo, P. Holm, H.G. Kristensen, T. Schaefer // *Int. J. Pharm.* – 2003. – Vol. 259. – Pp. 161-171.
67. *Sinha, S.* Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. / S. Sinha, M. Ali, S. Baboota, A. Ahuja, A. Kumar, J. Ali // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2010. – Vol. 11. – Pp. 518-527.
68. *Dahiya, S.* Studies on formulation development of a poorly water-soluble drug / S. Dahiya // *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2010. – Vol. 34. – Pp. 77-87.
69. *Das, S.K.* Solid dispersions: an approach to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs / S.K. Das // *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology.* – 1960. – Vol. 1. – Pp. 33-46.
70. *Yoshihashi, Y.* Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry / Y. Yoshihashi, H. Iijima, E. Yonemochi, K. Terada // *J. Therm. Anal. Calorim.* – 2006. – Vol. 85. – Pp. 689-692.
71. *Frizon, F.* Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods / F. Frizon, J. Eloy, C. Donaduzzi, M. Mitsui, J. Marchetti // *Power Technol.* – 2013. – Vol. 235. – Pp. 532-539.
72. *Tachibana, T.* A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of beta-carotene by polyvinylpyrrolidone/ T. Tachibana, N.A. Nakamura // *Colloid. Polym. Sci.* – 1965. – Vol. 203. – Pp. 130-133.

73. *Zhao, G.* Effects of solid dispersion and self-emulsifying formulations on the solubility, dissolution, permeability and pharmacokinetics of isorhamnetin, quercetin and kaempferol in total flavones of *Hippophae rhamnoides L* / G. Zhao, J. Duan, Y. Xie, G. Lin, H. Luo, G. Li, X. Yuan // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – Pp. 1037-1045.
74. *Kojima, Y.* Effects of spray drying process parameters on the solubility behavior and physical stability of solid dispersions prepared using a laboratory-scale spray dryer / Y. Kojima, T. Ohta, K. Shiraki, R. Takano, H. Maeda, Y. Ogawa // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2013. – Vol. 39. – Pp. 1484-1493.
75. *Shahzad, Y.* Development of solid dispersions of artemisinin for transdermal delivery / Y. Shahzad, S. Sohail, M.S. Arshad, T. Hussain, S.N. Shah // *Int. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 457. – Pp. 197-205.
76. *Муштаев, В. И.* Сушка дисперсных материалов / В. И. Муштаев, В. М. Ульянов. – Москва: Химия, 1988. – 352 с.
77. *Семенов, Г.В.* Сублимационная сушка: производственно-практическое пособие / Г. В. Семенов, И. С. Краснова. – Москва: ТД ДеЛи, 2021. – 326 с.
78. *Overhoff, K.A.* Solid dispersions of itraconazole and enteric polymers made by ultra-rapid freezing / K.A. Overhoff, A. Moreno, D.A. Miller, K.P. Johnston, R.O. Williams // *Int. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 336. – Pp. 122-132.
79. *Полковникова, Ю. А.* Моделирование процесса высвобождения винпоцетина из сплава с ПЭГ-6000 методом молекулярной динамики / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, А. С. Беленова // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2022. – № 4. – С. 125-129.
80. *Leuner, C.* Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions / C. Leuner, J. Dressman // *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* – 2000. – Vol. 50. – Pp. 47-60.
81. *Gupta, M.K.* Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid dispersion granules. / M.K. Gupta, T.C. Tseng, D. Goldman, R.H. Bogner // *Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 19. – Pp. 1663-1672.

82. *Levy, G.* Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals, / G. Levy // *Am. J. Pharm. Sci. Support Public Health.* – 1963. – Vol. 135. – Pp. 78-92.
83. *Kanig, J.L.* Properties of Fused Mannitol in Compressed Tablets / J.L. Kanig // *J. Pharm. Sci.* – 1964. – Vol. 53. – Pp. 188-192.
84. *Craig, D.Q.M.* The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers / D.Q.M. Craig // *Int. J. Pharm.* – 2002. – Vol. 231. – Pp. 131-144.
85. *Yu, L.* Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization / Yu, L. // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – Vol. 48. – Pp. 27-42.
86. *Крюк, Т.В.* Получение и исследование твердых дисперсий ацикловира с крахмалом и карбоксиметилцеллюлозой / Т.В. Крюк, Попырина Т.Н., Романенко Н.А., Иванов П.Л., Свищева Н.Б., Акопова Т.А., Хавпачев М.А. // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* – 2024. – Т. 66. – №2. – С. 30-37.
87. *Lu, M.* Preparation of DNC solid dispersion by a mechanochemical method with glycyrrhizic acid and polyvinylpyrrolidone to enhance bioavailability and activity / M. Lu, W. Wei, W. Xu, N.E. Polyakov, A.V. Dushkin, W. Su. // *Polymers* – 2022. – Vol. 14. – P. 2037.
88. *Martinez-Oharriz, M.C.* Influence of polyethylene glycol 4000 on the polymorphic forms of Diflunisal / M.C. Martinez-Oharriz, C. Martin, C. Rodriguez-Espinosa, M.C. Tros-Illarduya, A. Zornoza // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 1999. – Vol. 8. – Pp. 127-132.
89. *Haleblian, J.* Pharmaceutical applications of polymorphism / J. Haleblian, W. McCrone // *J. Pharm. Sci.* – 1969. – Vol. 58. – Pp. 911-929.
90. *Aoyama, Y.* Host-guest complexation of oligosaccharides: interaction of maltodextrins with hydrophobic fluorescence probes in water / Y. Aoyama, J. Otsuki, Y. Nagai, K. Kobayashi, H. Toi // *Tetrahedron Letters.* – 1992. – Vol. 33. – №26. – Pp. 3775-3778.

91. *Loftsson, T.* The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs / T. Loftsson, H. Fridriksdottir, T.K. Gudmundsdottir // *Int. J. Pharm.* – 1996. – Vol. 127. – №2. – Pp. 293-296.
92. *Tomasik, P.* Complexes of starch with inorganic guests / P. Tomasik, C. H. Schilling // *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry.* – 1998. – №.53. – Pp. 263-343.
93. *Lakshman, J.P.* Application of melt extrusion in the development of a physically and chemically stable high-energy amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug / J.P. Lakshman; Y. Cao, J. Kowalski, A.T. Serajuddin // *Mol. Pharm.* – 2008. – Vol. 5. – Pp. 994-1002.
94. *Lang, B.* Effect of hydrophilic additives on the dissolution and pharmacokinetic properties of itraconazole-enteric polymer hot-melt extruded amorphous solid dispersions / B. Lang, S. Liu, J.W. McGinity, R.O. Williams III // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2016. – Vol. 42. – Pp. 429-445.
95. *Lu, Y.* Enhanced felodipine dissolution from high drug loading amorphous solid dispersions with PVP/VA and sodium dodecyl sulfate / Y. Lu, J. Chen, S. Yi, S.J. Xiong // *Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2019. – Vol. 53. – P. 101151.
96. *Savic, R.* Block copolymer micelles as delivery vehicles of hydrophobic drugs: Micelle-cell interactions / R. Savic, A. Eisenberg, D. Maysinger // *J. Drug Target* – 2006. – Vol. 14. – Pp. 343-355.
97. *Ghaderi, R.* Preparation of biodegradable microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS) / R. Ghaderi, P. Artursson, J. Carlfors // *Pharm. Res.* – 1999. – Vol. 16. – Pp. 676-681.
98. *Simonelli, A.P.* Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II: characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies / A.P. Simonelli, S.C. Mehta, W.I. Higuchi // *J. Pharm. Sci.* – 1976. – Vol. 65. – Pp. 355-361
99. *Usui, F.* Inhibitory effects of water-soluble polymers on precipitation of RS-8359/ F. Usui, K. Maeda, A. Kusai, M. Ikeda, K. Nishimura, K. Yamamoto, // *Int. J. Pharm.* – 1997. – Vol. 154. – Pp. 59-66.

100. *Konno, H.* Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine / H. Konno, L.S. Taylor // *J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 95. – Pp. 2692-2705.
101. *Tantishaiyakul, V.* Properties of solid dispersions of Piroxicam in polyvinylpyrrolidone / V. Tantishaiyakul, N. Kaewnopparatv, S. Ingkatawornwong // *Int. J. Pharm.* – 1999. – Vol. 181. – Pp. 143-151.
102. *Haaf, F.* Polymers of n-vinylpyrrolidone: synthesis, characterization and uses / F. Haaf, A. Sanner, F. Straub // *Polym. J.* – 1985. – Vol. 17. – Pp. 143-152.
103. *Xie, T.* Effect of temperature and moisture on the physical stability of binary and ternary amorphous solid dispersions of celecoxib / T. Xie, L.S. Taylor // *J. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 106. – Pp. 100-110
104. *Hancock, B.C.* Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems / B.C. Hancock, G. Zograf // *J. Pharm. Sci.* – 1997. – Vol. 86. – Pp. 1-12.
105. *Serajuddin, A.T.M.* Solid dispersions of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs / A.T.M. Serajuddin // *J. Pharm. Sci.* – 1999. – Vol. 88. – Pp. 1058-1066.
106. *Guillory, J.K.* Generation of polymorphs, hydrates, solvates, and amorphous solids / J. K. Guillory, // *Drugs and the Pharmaceutical Sciences.* – 1999. – Vol. 95. – Pp. 183-226.
107. *Van den Mooter, G.* Physical stabilization of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25 / G. Van den Mooter, M. Wuyts, N. Blaton, R. Bussonc, P. Grobetd, P. Augustijnsa, R. Kinget // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2001. – Vol. 12. – Pp. 261-269.
108. *Yoshioka, M.* Inhibition of indomethacin crystallization in poly(vinylpyrrolidone) coprecipitates / M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografi // *J. Pharm. Sci.* – 1995. – Vol. 84. – Pp. 983-986.
109. *Gupta, M. K.* Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent / M. K. Gupta, D. Goldman, R. H. Bogner Y. C. Tseng // *Pharm Dev Tech.* – 2001. – Vol. 6. – Pp. 563-572.

110. Gupta, M.K. Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid dispersion granules upon storage / M.K. Gupta, R.H. Bogner, Y.C. Tseng, D. Goldman // Pharm Dev Tech. – 2002. – Vol. 7. – Pp. 103-112.

111. *Гармаш, А.В.* Метрологические основы аналитической химии/ А.В. Гармаш, Н.М. Сорокина. – Москва: Изд-во МГУ им. Ломоносова, 2012. – 34 с.

112. *Тимофеева, В.В.* Изучение растворимости и скорости растворения бензойной кислоты в составе твердых дисперсий / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Проблемы теоретической и экспериментальной химии : тезисы докладов XXXI Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Жуковского, Екатеринбург, 20–23 апреля 2021 года – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2021. – С. 56.

113. *Тимофеева, В.В.* Получение и исследование свойств твердых дисперсий бензойной кислоты с поливинилпирролидоном К-12 / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Вестник Технологического университета. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 17-20.

114. *Тимофеева, В.В.* Модификация свойств бензойной кислоты путем получения ее твердых дисперсий с полиэтиленгликолем 4000 / В. В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии - 2023 : Сборник научных статей Международной научно-практической конференции, Курск, 11 октября 2023 года. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2023. – С. 60-63.

115. *Тимофеева, В.В.* Исследование свойств твердых дисперсий бензойной кислоты с полиэтиленгликолем 4000 методом ИК-спектроскопии / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии - 2024 : Сборник научных статей Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященной 60-летию Юго-Западного государственного университета, Курск, 09 октября 2024 года. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2024. – С. 105-107.

116. *Strickley, R.G.* Solubilizing excipients in oral and injectable formulations / R.G. Strickley // *Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 21. – Pp. 201-230.

117. *Альрухаие, Р.* Исследование кинетики растворения твердой дисперсии мефенаминовой кислоты с поливинилпирролидоном / Р. Альрухаие, Т.Ф. Шешко, Е.Б. Маркова, В.С. Болдырева, А.А. Разводова, А.Г. Чередниченко // *Вестник Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана. Серия Естественные науки.* – 2021. – № 6(99). – С. 79-95.

118. *Ищенко А.В.* Разработка критерия сравнительной оценки неионогенных ПАВ как эмульгаторов дисперсных систем /А.В. Ищенко, П.С. Баскаков, В.В. Строкова, А.О. Молчанов // *Успехи современного естествознания.* – 2018. – №. 8. – С. 18-23.

119. *Kumari, L.* advancement in solubilization approaches: a step towards bioavailability enhancement of poorly soluble drugs / L. Kumari, Y. Choudhari, P. Patel, G.D. Gupta, D. Singh, J.M. Rosenholm, K.K. Bansal, B.D. Kurmi // *Life.* – 2023. – Vol. 5. – P. 1099.

120. *Bikiaris, D.* Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques / D. Bikiaris, G.Z. Papageorgiou, A. Stergiou, A. Pavlidou, E. Karavas, F. Kanaze, M. Georgarakis // *Thermochimica Acta.* – 2005. – Vol. 439. – Pp. 58-67.

121. *Loftsson, T.* Cyclodextrins and their pharmaceutical applications / T. Loftsson, D. Duchene // *Int. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 329. – Pp. 1-11.

122. *Edueng, K.* Mechanism-based selection of stabilization strategy for amorphous formulations: insights into crystallization pathways / K. Edueng, D. Mahlin, P. Larsson, C.A.S. Bergström // *Journal of Controlled Release.* – 2017. – Vol. 256. – Pp. 193-202.

123. *Zayed, G.M.S.* Heterobifunctional poly(ethylene glycol) derivatives for the surface modification of gold nanoparticles toward bone mineral targeting / G.M.S. Zayed, J.K.V. Tessmar // *Macromol. Biosci.* – 2012. – Vol. 12. – Pp. 1124-1136.

124. *Abdellatif, A.A.* Hydrogel containing PEG-coated fluconazole nanoparticles with enhanced solubility and antifungal activity / A. A. H. Abdellatif, D. F. A. El-

Telbany, G. Zayed, M. M. Al-Sawahli // J. Pharm. Innov. – 2019. – Vol. 14. – Pp. 112-122.

125. *Ковальский, И.В.* Изучение растворимости рутина из твердых дисперсий / И.В. Ковальский, И.И. Краснюк, И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, Ю.Я. Харитонов., Н.Б. Фельдман., С.В. Луценко, В.В. Грих // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47. – № 11. – С. 42-45.

126. *Chokshi, R. J.* Improving the dissolution rate of poorly water-soluble drug by solid dispersion and solid solution: Pros and cons / R.J. Chokshi, H. Zia, H.K. Sandhu, N.H. Shah, W.A. Malick // Drug. Deliv. – 2007. – Vol. 14. – Pp. 33-45.

127. *Халиков, С.С.* Получение комплексных антигельминтных препаратов методами механохимии / С.С. Халиков, В.И. Евсеенко, А.И. Варламова, М.С. Халиков, М.М. Ильин, Е.С. Метелева, И.А. Архипов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 2. – С. 44-52.

128. *Trapani, G.* Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin - polyethylene glycol 6000 and - polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions / G. Trapani, M. Franco, A. Latrofa, C. Tullio, M.R. Provenzano, M. Serra, M. Muggironi, G. Biggio, G. Liso // Int. J. Pharm. – 2001. – Vol. 225. – Pp. 63-73.

129. *Ainurofiq, A.* Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation / A. Ainurofiq, R. Mauludin, D. Mudhakar, S.N. Soewandhi // Res. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 13. – Pp. 93-102.

130. *Philippova, O.E.* Hydrogen bonds in dilute solutions of poly(ethylene glycol) / O.E. Philippova, S.I. Kuchanov, I.N. Topchieva, V.A. Kabanov // Macromolecules – 1985. – Vol. 18. – Pp. 1628-1633.

131. *Jr Wade, L.G.* Organic chemistry / L.G. Wade, Jr. – 8th ed. – USA, 2012. – 1326 p.

132. *Кирш, Ю.Э.* Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды / Ю. Э. Кирш – Москва: Наука, 1998. – 251 с.

133. *Беляцкая, А.В.* Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.), И. И.

Краснюк, О.И. Степанова, Ж.А. Абгарян, Т.П. Кудинова, А.Н. Воробьев, И.С. Нестеренко // Вестн. Моск. ун-та. 2019. – Т. 60. – №2. – С. 124-131.

134. *Халиков, С.С.* Способы получения твердых дисперсий лекарственных веществ и их свойства / С.С. Халиков, Б.В. Локшин, М.М. м. Ильин, А.И. Варламова, М.Б. Мусаев, И.А. Архипов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – №10. – С. 1924-1932.

135. *Тимофеева, В.В.* Исследование растворимости и скорости растворения фумаровой кислоты в составе твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолями и поливинилпирролидонами / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Химия, физика, биология: пути интеграции : Сборник тезисов докладов IX Всероссийской научной молодежной школы-конференции, Москва, 20–22 апреля 2022 года. – Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2022. – С. 169.

136. *Ebrahimi, N.* Salting-in and salting-out effects of organic and inorganic ammonium salts on the aqueous polymer solutions / N. Ebrahimi, B. Farahbod, R. Sadeghi, // J. Chem. Thermodynamics. – 2018. – Vol. 123. – Pp. 86-98.

137. *Тимофеева, В.В.* Твердые дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирролидоном К-12 / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Журнал прикладной химии. – 2024. – Т. 97. – № 7-8. – С. 540-544.

138. *Тимофеева, В.В.* Исследование свойств фумаровой кислоты в составе её твердой дисперсии с полиэтиленгликолем 4000 / В.В. Тимофеева, О.Е. Лебедева // Бутлеровские сообщения – 2025. – Т.81. – №1. – С. 38-44.

139. *Пересыпкин, Д. Е.* Оценка эффективности антибиотиков в отношении грамотрицательных бактерий / Д.Е. Пересыпкин, **В.В. Тимофеева**, О.Е. Лебедева // Innovations in Life Sciences: сборник материалов VI Международного симпозиума, Белгород, 22–24 мая 2024 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2024. – С. 61-62.

140. *Dhaval, D. D.* Adsorption of polyvinylpyrrolidone and its impact on maintenance of aqueous supersaturation of indomethacin via crystal growth inhibition / D.D. Dhaval. B.D. Anderson // *J. Pharm. Sci.* – 2015 – Vol. 104 – № 9. – Pp. 2923-2933.

141. *Akyol, E.* The molecular weight effects of polyethylene glycol (PEG) on the precipitation of barium sulphate. / Akyol, E// *Journal of current research on engineering. Science and technology* – 2020 – Vol. 6. – № 2. – Pp. 61-68.

142. *Полковникова, Ю.А.* Моделирование процесса десорбции дезлоратадина из сплавов с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ) методом молекулярной динамики / Ю.А. Полковникова, А.И. Сливкин, В. Ф. Селеменев [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы.* – 2024. – Т. 24. – №4. – С. 458-469.

143. *Полковникова, Ю. А.* Моделирование процесса высвобождения дезлоратадина из сплавов с поливинилпирролидоном методом молекулярной динамики / Ю.А. Полковникова, М. Белал, А. И. Сливкин // *Конденсированные среды и межфазные границы.* – 2024. – Т. 26. – №3. – С. 496-503.

144. *Kovanda, L.* In vitro antimicrobial activities of organic acids and their derivatives on several species of gram-negative and gram-positive bacteria / L. Kovanda, W. Zhang, X. Wei, J. Luo, X. Wu, E.R. Atwill, S. Vaessen, X. Li, Y. Liu. // *Molecules* – 2019 – Vol. 24. – №20. – P. 3770

145. Коллегия Евразийской экономической комиссии. Решение от 2 апреля 2019 года № 52 «О перечне технических регламентов Евразийского экономического союза (технических регламентов Таможенного союза)»

ПРИЛОЖЕНИЯ

Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации бензойной кислоты

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (РОССЕЛВОЛАДОР)



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ» (ФЦОЖ - ВНИИЖ)
 669001, РОССИЯ, Владимирская область, г. Владимир, микрорайон Юрские
 т: (4922) 26-06-14, ф: (4922) 26-38-77, e-mail: atn@fcr.gov.ru, сайт: www.fcr.gov.ru

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ (БЕЛН ФГБУ - ВНИИЖ)

Уникальный номер заявки об аккредитации в реестре аккредитованных лиц
 ул. Суздальская, 32, г. Белгород, 308023, тел./факс (4722) 250-952, e-mail: atn@beln.fgbu.gov.ru
 Адреса места (мест) осуществления деятельности:
 308023, РОССИЯ, Белгородская обл. Белгород г. Суздальская ул. дом 32, контактные номера:
 31:160106009110, 31:160106009107, 31:160106009213, 31:160106009093



Протокол испытаний № Э-24/02113 от 19.10.2024

Наименование образца испытаний: Бензойная кислота
заказчик: Тимофеева Виктория Владимировна, ИНН: 312822038573, Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стреленкое, Победы ул., д. 3
основание для проведения лабораторных исследований: заявка №02113-02115
дата документа основания: 10.10.2024
место отбора проб: Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стреленкое, ул. Победы, д. 3
дата и время отбора проб: 10.10.2024
отбор проб произвел: Тимофеева В.В.

ИД, регламентирующий правила отбора: ГОСТ 13496.0-2016
вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой
масса пробы: 0,01 килограмма
количество проб: 1 проба
дата поступления: 11.10.2024 11:26
даты проведения испытаний: 11.10.2024 - 18.10.2024
структурные подразделения, проводившие исследование: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой микробиологии и приготовления питательных сред
на соответствие требованиям: -
Результаты испытаний:

№ п/п	Наименование показателя	Ед. изм.	Результат испытаний	Ед. изм.	Вероятность несоответствия	Норматив	Штраф за несоответствие
1	Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (метод серийных разведений)	г/г	-	-	-	МУК 4.2/109.04 - Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам	

№ п/п	Наименование оборудования	Дата		Дата окончания поверки/калрибровки/аттестации
		поверки/калрибровки/аттестации	поверки/калрибровки/аттестации	
1	Анализатор лабораторный «Сануо» MS 781	20.12.2023	08.12.2023	19.12.2024
2	Бактериальный методологический БАММ-1	10.06.2024	10.06.2024	07.12.2024
3	Весы электронные Sartorius AC 121 S	Не требуется	Не требуется	09.06.2025
4	Лабораторный бокс NU-S4D-400	Не требуется	Не требуется	Не требуется
5	Микроскоп лабораторный ОУМПС СХ-41	19.08.2024	19.08.2024	18.08.2025
6	Одноканальный иммуноферментный анализатор с вариабельным объемом загрузки	02.10.2024	02.10.2024	02.10.2025
7	Термостат с охлаждением и микропроцессорным контролем МВР-554-РЕ, Рязань	07.06.2024	07.06.2024	06.06.2025
8	Ультразвуковая ванна «Сайфер»			
9	Холодильник фармацевтический ХФ-4061 «Павлов»			

Комментарий: МПК (минимальная подавляющая концентрация) бензойной кислоты для Е.сой 1,952 г/л.
 Протокол № Э-24/02113 от 19.10.2024
 Сгенерировано автоматизированной системой «Веста». Идентификатор документа: 003B15E6-98F5-4DBF-97C5-E1C29B4005A4

Примечание:
 Настоящий протокол не может быть воспроизведен не в полном объеме без письменного разрешения руководителя/уполномоченного работника БелНЛ ФГБУ «ВНИИЖ». Информацию об испытываемом(ых) образце(образцах), отборе и условиях транспортировки предоставляет заказчиком. БелНЛ ФГБУ «ВНИИЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком. При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдаются необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами. Заказчик ознакомлен и согласен с применяемыми методами испытаний. **Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), предоставленному на проведение испытаний. БелНЛ ФГБУ «ВНИИЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей подтверждения соответствия.**
 Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2: 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательной лаборатории.

19.10.2024
 Конечный протокол испытаний.
 Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (РОССЕЛЬХОЦЕНТР)



Федеральное государственное бюджетное учреждение

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ» (ФГБУ «ВНИИЗЖ») 600901, РОССИЯ, Владимирская область, г. Владимир, микрорайон Буренет, т.: (4922) 26-06-14, ф.: (4922) 26-38-77, e-mail: atlab@bzr.ru, сайт: www.atlab.ru

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ (БЕЛП ОТ ВУ «ВНИИЗЖ»)

Уникальный номер заявки об аккредитации в реестре аккредитованных лиц ул. Студенческая, 32, г. Белгород, 308023, тел./факс (4722) 250-952, e-mail: atlab@bzr.ru

Адреса места (мест) осуществления деятельности:

390023, РОССИЯ, Белгородская обл., Белгород г. Студенческая ул., дом 32, кадастровые номера: 31:16:0106009-110, 31:16:0106009-107, 31:16:0106009-213, 31:16:0106009-93



Протокол испытаний № Э-24/02114 от 19.10.2024

Наименование образца испытаний: Твёрдая дисперсия бензойная кислота: ПВП К-12 (ТД БК:ПВП К-12)

заказчик: Тимофеева Виктория Владимировна, ИПН: 312822038573, Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стреленское, Победы ул., д. 3

основание для проведения лабораторных исследований: заявка №02113-02115

дата документа основания: 10.10.2024

место отбора пробы: Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стреленское, ул. Победы, д. 3

дата и время отбора пробы: 10.10.2024

отбор проб пропущен: Тимофеева В.В.

В.Д. регламентирующий правовой акт отбора: ГОСТ 13496.0-2016

вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой

масса пробы: 0,03 килограмма

количество проб: 1 проба

дата поступления: 11.10.2024 11:26

дата проведения испытаний: 11.10.2024 - 18.10.2024

структурные подразделения, проводившие исследования: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой микробиологии и пригоняшения питательных сред

на соответствие требованиям: -

Результаты испытаний:

№ п/п	Наименование оборудования	Ед. изм.	Результат испытаний	Вероятность использования	Норматив	Место проведения испытаний
1	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в присутствии (в отсутствие) ингибиторов	г/г	-	-	-	МУК 4.2.1990.04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в присутствии ингибиторов

Применяемое оборудование:

№ п/п	Наименование оборудования	Дата поверки/калибровки/аттестации поверки/калибровки/аттестации	Дата окончания поверки/калибровки/аттестации
1	Анализатор биомассы «Сатурн» МЛС 1781	20.12.2023	19.12.2024
2	Бактериальный посевной аппарат «БММ-1»	08.12.2023	07.12.2024
3	Весы лабораторные «Сатурн» АС 121 S	10.06.2024	09.06.2025
4	Линейный блок «НЛ 8172 400»	Не требуется	Не требуется
5	Микротермостат «Сатурн» СС-41	Не требуется	Не требуется
6	Микротермостат лабораторный «Сатурн» СС-41	Не требуется	Не требуется
7	Одноканальный лабораторный анализатор с вращающимся объективом «Лаб-Скан»	19.08.2024	18.08.2025
8	Термостат с охлаждающей и нагревательными камерами «МВ-354-РП» Ривальск	02.10.2024	02.10.2025
9	Холодильник фармацевтический «ХС-4001» «Панасоник»	07.06.2024	06.06.2025

Комментарий: МПК (минимальная подавляющая концентрация) твердой дисперсии бензойной кислоты ПВП К-12

Протокол № Э-24/02114 от 19.10.2024

Сгенерировано автоматизированной системой «Веста». Идентификатор документа: 571BFEA8-0CАС-4C08-83D5-38388FF788E

(ТД БК:ПВП К-12) для Е.сой 19.52 г/г

Примечание:

Настоящий протокол не может быть воспроизведен не в полном объеме без письменного разрешения руководителя/уполномоченного работника БелПД ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Информация об испытуемом(ых) образе(образцах), отборе и условиях транспортировки предоставлена заказчиком. БелПД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком.

При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдаются все необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами.

Заказчик ознакомлен и согласен с применяемыми методами испытаний.

Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), прошедшим испытания.

БелПД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей, не предусмотренных настоящим протоколом испытаний.

Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2; 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательной лаборатории.

19.10.2024

Конеч протокола испытаний.

Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)



Федеральное государственное бюджетное учреждение

«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»)

600901, РОССИЯ, Владимирская область, г. Владимир, микрорайон Юрьевый
т.: (4922) 26-06-14, ф.: (4922) 26-38-77, e-mail: info@fsc.vladimir.gov.ru, сайт: www.fsc.vladimir.gov.ru

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ (БЕЛЛ) ФГБУ «ВНИИЗЖ»

Уникальный номер заявки об аккредитации в реестре аккредитованных лиц

ул. Студенческая, 32, г. Белгород, 308023, к/д. факс: (4722) 250-952, e-mail: lab@bel.fgbu.vniizh.ru

Адрес лица (лица) осуществляющего испытания:

308023, РОССИЯ, Белгородская обл., Белгород г. Студенческая ул., дом 32, кадастровый номер

31:16:01/0600911/0_31:16:01/060091/07_31:16:01/09003/213_31:16:01/06009/93



Протокол испытаний № Э-24/02115 от 19.10.2024

Наименование образца испытаний: Твердая дисперсия бензойной кислоты. ПЭГ 4000 (ГЛ БК.ПЭГ 4000) заказчик: Тимофеева Виктория Владимировна, ИНН: 31:28:22038573, Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелокое, Победы ул., д. 3

основание для проведения лабораторных исследований: заявка №02113-02115

дата документа основания: 10.10.2024

место отбора проб: Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелокое, ул. Победы, д. 3

дата и время отбора проб: 10.10.2024

отбор проб проводил: Тимофеева В.В.

ИД, регламентирующий правила отбора: ГОСТ 13496.0-2016

вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой

масса пробы: 0,03 килограмма

количество проб: 1 проба

дата поступления: 11.10.2024 11:26

дата проведения испытаний: 11.10.2024 - 18.10.2024

структурное подразделение, проводившее исследование: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой микробиологии и приготовления питательных сред

на соответствие требованиям:

Результаты испытаний:

№ в/в	Наименование показателя	Ед. изм.	Результат испытаний	Периодичность проверки	Периодичность испытаний	ИД по методу испытаний
1	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при помощи теста диффузионной чувствительности	ЕД	МПК для Соль 9,76 г/г	-	-	МУС 4.2.1990.04. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам при помощи теста диффузионной чувствительности

Применяемое оборудование:

№ в/в	Наименование оборудования	Дата поверки/калориметрической аттестации	Дата окончания поверки/калориметрической аттестации
1	Аналитический天平 «Салют» МС 2701	20.12.2023	19.12.2024
2	Бактериальный инкубатор микробный лабораторный БАММ-1	08.12.2023	07.12.2024
3	Весы лабораторные Sartorius AS 121 S	10.06.2024	09.06.2025
4	Вибромотор бестеневой МС 5437-400	Не работает	Не работает
5	Микрометр лабораторный ОЦУМРС-СХ-41	Не работает	Не работает
6	Оптический микроскопный анализатор с цифровой камерой для анализа	19.08.2024	18.08.2025
7	Термостат с охлаждающей и нагревательными камерами МР-554-FC, Россия	02.10.2024	02.10.2025
8	Ультразвуковая ванна «Сифир»		
9	Холодильник биологический ХВ-400, «10»	07.06.2024	06.06.2025

Комментарий: МПК (минимальная подавляющая концентрация) твердой дисперсии бензойной кислоты

Протокол № Э-24/02115 от 19.10.2024

Сгенерировано автоматизированной системой «Веста». Идентификатор документа: ВНА45АВА-ЕС13-4D08-8E29-A098ACD3C8DC

ПЭГ 4000 (ГЛ БК.ПЭГ 4000) для Е.соль 9,76 г/г.

Примечание:

Настоящий протокол не может быть воспроизведен по в полном объеме без письменного разрешения руководителя уполномоченного работника БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Информация об испытуемом(ых) образце (образцах), отборе и условиях транспортировки представлена заказчиком. БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком.

При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдены необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами.

Заказчик ознакомлен и согласен с прилагаемыми методами испытаний.

Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), прошедшему испытания.

БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей подтверждения соответствия.

Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2; 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательной лаборатории.

19.10.2024

Конец протокола испытаний.

Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

Протокол № Э-24/02115 от 19.10.2024

Сгенерировано автоматизированной системой «Веста». Идентификатор документа: ВНА45АВА-ЕС13-4D08-8E29-A098ACD3C8DC

Спецификации твердых дисперсий бензойной кислоты

ООО «АГРОВЕТ»		Производственная лаборатория	
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА ПРОДУКЦИЮ		СП-ТД-003-2024	
Название:	Твердая дисперсия бензойной кислоты с поливинилпирролидоном К-12		
Версия № 01	Вместо версии №	Дата выпуска:	
Причина пересмотра: нет		Дата пересмотра:	

Разработал: Аспирант Тимофеева В.В. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024	Согласовал: Начальник ПЛ Ракко А.Г. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 14.09.2024	Утвердил: Директор ООО «Агровет» Демченко А.А. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024
---	---	--

1. Производитель продукции

ООО «Агровет»

2. Требования к качеству

№	Показатели	Методы анализа	Требования
1.	Внешний вид, цвет	Визуальный	Твердая прозрачная масса от бесцветного до желтого цвета со специфическим запахом
3.	Подлинность кислоты, %	Капиллярный электрофорез	Время миграции пика испытуемого образца должно соответствовать времени миграции пика стандартного образца
4.	Содержание бензойной кислоты, %	Капиллярный электрофорез	8,5-11,5%

3. Отбор проб

- 4.1. Оборудование для отбора проб
Отбор проб проводить пробоборником для химического анализа в емкость для проб.
- 4.2. Спецодежда и средства защиты
При отборе проб пользоваться спецодеждой (косыночкой, колпаком или шапочкой, халатом или костюмом, кожаными перчатками или сабо). Поверх обычной спецодежды надеть фартук, резиновые перчатки, респиратор, защитные очки, полумаску 3М серии 7500.
- В части своей работы персоналу лаборатории руководствоваться СОП № ПЛ-011 «Отбор проб и регистрация контрольных испытаний».
- 4.3. Количество пробы для химического анализа – 10 г.



ООО «АГРОВЕТ»		Производственная лаборатория	
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА ПРОДУКЦИЮ		СП-ТД-001-2024	
Название:	Твердая дисперсия бензойной кислоты с полиэтилентерефталатом 4000		
Версия № 01	Вместо версии №	Дата выпуска:	
Причина пересмотра: нет		Дата пересмотра:	

Разработал: Аспирант Тимофеева В.В. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024	Согласовал: Начальник ПЛ Ракко А.Г. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 14.09.2024	Утвердил: Директор ООО «Агровет» Демченко А.А. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024
---	---	--

1. Производитель продукции

ООО «Агровет»

2. Требования к качеству

№	Показатели	Методы анализа	Требования
1.	Внешний вид, цвет	Визуальный	Твердая непрозрачная масса от бесцветного до желтого цвета со специфическим запахом
3.	Подлинность кислоты, %	Капиллярный электрофорез	Время миграции пика испытуемого образца должно соответствовать времени миграции пика стандартного образца
4.	Содержание бензойной кислоты, %	Капиллярный электрофорез	8,5-11,5%

3. Отбор проб

- 4.1. Оборудование для отбора проб
Отбор проб проводить пробоборником для химического анализа в емкость для проб.
- 4.2. Спецодежда и средства защиты
При отборе проб пользоваться спецодеждой (косыночкой, колпаком или шапочкой, халатом или костюмом, кожаными перчатками или сабо). Поверх обычной спецодежды надеть фартук, резиновые перчатки, респиратор, защитные очки, полумаску 3М серии 7500.
- В части своей работы персоналу лаборатории руководствоваться СОП № ПЛ-011 «Отбор проб и регистрация контрольных испытаний».
- 4.3. Количество пробы для химического анализа – 10 г.



Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации фумаровой кислоты

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (РОССЕЛХОЗНАДЗОР)



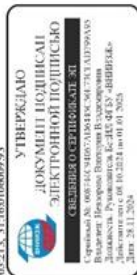
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»
(ФЦК «ВНИИЗЖ»)

606001, РОССИЯ, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, микрорайон Керженец
т.: (4922) 26-06-14, т.ф.: (4922) 26-38-77, e-mail: info@fsc.vet.ru, сайт: www.fsc.vet.ru

БЕЛГОРОДСКАЯ ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
(БЕЛГ ИТ ФГУ «ВНИИЗЖ»)

Уникальный номер заявки об аккредитации в реестре аккредитованных лиц
ул. Студенческая, 32, г. Белгород, 308023, тел./факс (4722) 250-952, e-mail: info@belg.it.fgbu.ru

Адреса мест (мест) осуществления деятельности:
308023, РОССИЯ, Белгородская обл., Белгород г., Студенческая ул., дом 32, кадастровый номер:
31:16:0106009:10, 31:16:0106009:107, 31:16:0106009:213, 31:16:0106009:91



Протокол испытаний № Э-24/02189 от 27.11.2024

Наименование образца испытаний: Фумаровая кислота
заказчик: Тимофеева Виктория Владимировна, ИНН: 312822038573, Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелцево, Победа ул., д. 3
основание для проведения лабораторных исследований: заявка №021890-02191
дата документа основания: 06.11.2024
место отбора проб: Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелцево, ул. Победы, д. 3
дата отбора проб: 29.10.2024

отбор проб произвел: Тимофеева В.В.
ИД, регламентирующий правила отбора: ГОСТ 13496.0-2016
вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой
масса пробы: 0,01 килограмма
количество проб: 1 проба
дата поступления: 06.11.2024 10:01

дата проведения испытаний: 06.11.2024 - 27.11.2024
структуры подразделения, проводившие исследование: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой микробиологии и приготовления питательных сред
на соответствие требованиям: -
Результаты испытаний: -

№ п/п	Наименование исследуемого биологического объекта	Ед. изм.	Результат испытаний	Показатель безопасности	Периодичность	ЦЕЛ на метод испытаний
1	Образец пищевого сырья животного происхождения (мускулы свиньи (разделочный))	г/г	МПК для Е.с.01 14,86 г/г	-	-	МУК 4.2.1890.01 - Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Применяемое оборудование:

№ п/п	Наименование оборудования	Дата поверки/калибровки/аттестации поверки/калибровки/аттестации	Дата поверки/калибровки/аттестации поверки/калибровки/аттестации
1	Аналитический прибор «Бюлент» М1S 3781	20.12.2023	19.12.2024
2	Бактериальный микроскопический анализатор КАММ-1	08.12.2023	07.12.2024
3	Вода лабораторная лабораторная дистиллированная лабораторная АВО22	18.11.2024	17.11.2025
4	Вода дистиллированная лабораторная СУ-1001 «Свет Сток» (РРv1.16*)	11.05.2024	10.05.2025
5	Миска экспериментальная АС 121 S	10.08.2024	09.08.2025
6	Линейный блок БУВ-Поларис-С «Фотель»-12 (321.120)	Ие протекла	Ие протекла
7	Мушкетер лабораторный Тест 9041	05.03.2024	04.03.2025
8	Прибор автоматизированный Тест 606-Н1	13.05.2024	12.05.2025
9	Прибор автоматизированный Тест 606-Н1	13.05.2024	12.05.2025

Протокол № Э-24/02189 от 27.11.2024
Сгенерирован автоматизированной системой «Веста». Идентификатор документа: 0396969F-1E6-40E-4E5B-023438414C93

Комментарий: МПК (минимальная подавляющая концентрация) фумаровой кислоты для Е.с.01 14,86 г/г.

Примечание:

Настоящий протокол не может быть воспроизведен не в полном объеме без письменного разрешения руководителя/уполномоченного работника БЕЛГ ИТ ФГУ «ВНИИЗЖ».

Информация об исследуемом(ых) образе (образцах), отборе и условиях транспортировки предоставлена заказчиком. БЕЛГ ИТ ФГУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком.

При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдаются необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами.

Заказчик ознакомлен и согласен с применяемыми методами испытаний.

Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), прошедшему испытание.

БЕЛГ ИТ ФГУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей подтверждения соответствия.

Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2; 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательной лаборатории.

Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

27.11.2024

Конец протокола испытаний.

Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12

Федеральным службой по техническому и фитосанитарному надзору (РОССТЕХНАДЗОР)



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»
(ФГБУ «ВНИИЗЖ»)

600091, РОССИЯ, Владимирская область, г. Владимир, микрорайон Юрьевый
г. (4922) 26-06-14, ф.ф. (4922) 26-38-77, e-mail: info@vniizh.vlad.su, сайт: www.vniizh.ru

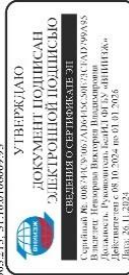
ВЛАДИМИРСКИЙ ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЛАБОРАТОРИИ

(БЕЛЕТ ФГБУ «ВНИИЗЖ»)

Уникальный номер заявки об аккредитации в ресурсе аккредитованных лиц
ул. Стрелцкоев, 32, г. Белгород, 308023, тел./факс (4722) 250-933, e-mail: info@vniizh.vlad.su

Адреса филиалов (ветей) осуществляющих деятельность:

308023, РОССИЯ, Белгородская обл., Белгород, г. Стрелцкоевский ул., дом 32, кадастровые номера:
31:16:01:06009:110, 31:16:01:06009:213, 31:16:01:06009:243



УТВЕРЖДАЮ

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН

ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Свидетельство об электронной подписи

Свидетельство об электронной подписи

Владимир Викторович Владимирович

Должность: Начальник лаборатории

Дата: 26.11.2024

Протокол испытаний № Э-24/02190 от 26.11.2024

Назначение образца испытаний: Твердая дисперсия фумаровой кислоты: ПВП К-12 (ТД ФК/ПВП К-12) заказчик: Тимофеева Виктория Владимировна, ИНН: 312822038573, Ресейская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелцкое, Победы ул., д. 3
основание для проведения лабораторных исследований: заявка №02189-02191
дата документа основания: 06.11.2024
место отбора проб: Ресейская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелцкое, ул. Победы, д. 3
дата отбора проб: 29.10.2024
отбор проб произвел: Тимофеева В.В.
НД, регламентирующий правила отбора: ГОСТ 13496.0-2016
вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой
веса пробы: 0,03 килограмма
количество проб: 1 проба
дата поступления: 06.11.2024 10:01
дата проведения испытаний: 06.11.2024 - 25.11.2024
структурные подразделения, проводившие исследование: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой микробиологии и приготовления питательных сред
на соответствие требованиям: -
Результаты испытаний: -

№	Наименование поставителя	Гр. н.п.	Результат испытаний	Периодичность/периодичность	Исчерпаны	ИД по методу испытаний
1	Высшие базисы					
1	Определение чувствительности микроразработок к антибактериальным препаратам (используя серию разведений)	г/л	МПК для Escherichia coli	-	-	МУХ.4.21.894.04 - Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

Используемое оборудование:

№	Наименование оборудования	Дата поверки/калибровки/аттестации	Дата окончания поверки/калибровки/аттестации
1	Аналитический «Бюль» МЛС 1281	20.12.2023	10.12.2024
2	Бактериальный термостатический БАММ-1	08.12.2023	07.12.2024
3	Весы лабораторные Ситон АС 121 S	10.06.2024	09.06.2025
4	Линейный стол NC-503-400	Не требуется	Не требуется
5	Микроскоп лабораторный OLYMPUS CX-41	19.08.2024	18.08.2025
6	Стерилизатор мембранный дозатор с парциальным объемом воздуха	02.10.2024	01.10.2025
7	Термостат охлаждающий и микропроцессорный вольтметр МР-554-РЕ, Римаши		
8	Ультразвуковая ванна «Стиль»		
9	Холодильник лабораторный XDR-4001 «Вольво»	07.06.2024	06.06.2025

Протокол № Э-24/02190 от 26.11.2024. Идентификатор документа: 6АСТВ80DF-С386-42Б6-А75-А1А9Р900СВ

Комментарии: МПК (минимальная подавляющая концентрация) твердой дисперсии фумаровой кислоты: ПВП К-12 (ТД ФК/ ПВП К-12) для Е. coli 74,28 *cfu*

Примечание:

Настоящий протокол не может быть воспроизведен не в полном объеме без письменного разрешения руководителя/уполномоченного работника БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ». Информация об испытании(ях) образце (образцах), отборе и условиях транспортировки предоставляется заказчиком. БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком. При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдены необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами. Заказчик ознакомлен и согласен с применяемыми методами испытаний.

Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), прошедшим испытания. БелЛД ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей подтверждения соответствия.

Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2; 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательской лаборатории.

26.11.2024

Конец протокола испытаний.

Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

Протокол испытаний минимальной подавляющей концентрации твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору (РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»
(ФЦЗ «ВНИИЗЖ»)

600091, РОССИЯ, Волгоградская область, г. Волгоград, микрорайон Юрцевск
т.: (4022) 2640614, ф.: (4022) 2638372; e-mail: info@fz.vlg.sgo.sar.gov.ru; zakaz_spb@fz.vlg.sgo.sar.gov.ru

БЕЛГОРОДСКАЯ ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
(БЕЛГО ФГБУ «ВНИИЗЖ»)

Уполномоченный орган в аккредитации в реестре аккредитованных лиц
Ул. Стрелковская, 32, г. Белгород, 308023, тел. факс: (4722) 240-952, e-mail: info@bel.fz.vlg.sgo.sar.gov.ru
Адреса местал (базис) осуществления деятельности:

308023, РОССИЯ, Белгородская обл., Белгород г., Стрелковская ул., дом 32, контактные номера:
31160106009110, 31160106009107, 31160106009123, 31160106009193



Протокол испытаний № Э-24/02/191 от 26.11.2024

Полномочием органа испытаний: Твердая дисперсия фумаровой кислоты: ПЭГ 4000 (ТД ФКБПЭГ 4000)
заказчик: Гимбофева Виктория Владимировна, ИНН: 312822085873, Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелковское, Победы ул., д. 3

основание для проведения лабораторных исследований: заявка №02189-02191
дата документа основания: 06.11.2024
место отбора проб: Российская Федерация, Белгородская обл., Белгородский район, с. Стрелковское, ул. Победы, д. 3
дата отбора проб: 29.10.2024
ИД, рекламации и уведомлений: Гимбофева В.В.
вид упаковки доставленного образца: контейнер полипропиленовый с этикеткой
масса пробы: 0,03 килограмма

дата поступления: 06.11.2024 10:01
дата проведения испытаний: 06.11.2024 - 25.11.2024
структурные подразделения, проводившие исследование: Отдел диагностики бактериальных болезней, пищевой, пищевой микробиологии и приготовления питательных сред
на соответствие требованиям: -
Результаты испытаний:

№ п/п	Исполнение задания	Ед. изм.	Результат испытаний	Примечание к исполнению	Период	ЦД по методу испытаний
1	Исследование на наличие патогенных микроорганизмов в образцах (используя методы, указанные в задании)	г/л	МПК/д.в.в. Белог 74,28 г/г			МУК 4.2.1890.04 - Определение численности микроорганизмов в антибактериальных препаратах

Примечание к оборудованию:

№ п/п	Исполнение оборудования	Дата поверки/калибровки/аттестации	Дата окончания поверки/калибровки/аттестации
1	Анализатор биологический «Байок» МС 781	30.12.2023	01.12.2024
2	Вращающийся анализатор биологический ВАНМ-1	08.12.2023	07.12.2024
3	Весы лабораторные «Ситон» АС 121 S	04.06.2024	09.06.2025
4	Лабораторный стерилизатор NU-S17-400	Не требуется	Не требуется
5	Вибрационный лабораторный ОДУМРБ СХ-1	Не требуется	Не требуется
6	Омыватель биологический «Лавар» с паровой рубашкой объемом полирования	19.08.2024	18.08.2025
7	Термостат с охлаждающей и нагревательной рубашкой МТР-554-РР, Рымоскоп	02.10.2024	01.10.2025
8	Ультразвуковая ванна «Синфар»		
9	Холодильник фармацевтический ХВ-4001 «Полар»	07.06.2024	06.06.2025

Протокол № Э-24/02/191 от 26.11.2024
Сгенерировано автоматизированной системой «Иветек». Идентификатор документа: Б6КС48НВ-КС5-4971-9Р7С-С49УС%618А40

Комментарий: МПК (минимальная подавляющая концентрация) твердой дисперсии фумаровой кислоты: ПЭГ 4000 (ТД ФКБПЭГ 4000) для Е.соб: 74,28 г/г

Примечание:

Настоящий протокол не может быть воспроизведен не в полном объеме без письменного разрешения руководства/уполномоченного работника БелНИИ ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Информация об испытуемом(ых) образце (образцах), отборе и условиях транспортировки представлена заказчиком. БелНИИ ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за информацию, предоставленную заказчиком.

При подготовке и проведении испытаний в помещении лаборатории соблюдены необходимые требования к условиям окружающей среды в соответствии с нормативными документами.

Заказчик ознакомлен и согласен с принятыми методами испытаний.

Результаты испытаний относятся только к образцу (образцам), прошедшим испытания.
БелНИИ ФГБУ «ВНИИЗЖ» не несет ответственности за применение данного протокола испытаний для целей подтверждения соответствия.

Количество экземпляров настоящего протокола испытаний - 2; 1 экз. - для заказчика, 1 экз. - для испытательской лаборатории.

26.11.2024

Ответственный за оформление протокола: Рыкова Т.А.

Конец протокола испытаний.

Спецификации твердых дисперсий фумаровой кислоты

ООО «АГРОВЕТ»		Производственная лаборатория	
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА ПРОДУКЦИЮ		СП-ТД-004-2024	
Название:	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с поливинилпирролидоном К-12		
Версия № 01	Вместо версии №	Дата выпуска:	
Причина пересмотра: нет			

Разработал: Аспирант Тимофеева В.В. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024	Согласовал: Начальник ПЛ Ракко А.Г. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 14.09.2024	Утвердил: Директор ООО «Агровет» Демченко А.А. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 25.09.2024
---	---	--

1. Производитель продукции

ООО «Агровет»

2. Требования к качеству

№	Показатели	Методы анализа	Требования
1.	Внешний вид, цвет	Визуальный	Твердая прозрачная масса от светло-желтого до коричневого цвета со специфическим запахом
3.	Подлинность фумаровой кислоты, %	Капиллярный электрофорез	Время миграции пика испытуемого образца должно соответствовать времени миграции пика стандартного образца
4.	Содержание фумаровой кислоты, %	Капиллярный электрофорез	8,5-11,5%

3. Отбор проб

- 4.1. Оборудование для отбора проб
Отбор проб проводить пробоборборником для химического анализа в емкость для проб.
- 4.2. Спецодесда и средства защиты
При отборе проб пользоваться спецодесдой (косышкой, копкаком или шапочкой, халатом или костюмом, кожаными тапочками или сабо). Поверх обычной спецодесды надеть фарту, резиновые перчатки, респиратор, защитные очки, полумаску 3М серии 7500.
В части своей работы персоналу лаборатории руководствоваться СОП № ПЛ-011 «Отбор проб и регистрация контрольных испытаний».
- 4.3. Количество пробы для химического анализа – 10 г.



ООО «АГРОВЕТ»		Производственная лаборатория	
СПЕЦИФИКАЦИЯ НА ПРОДУКЦИЮ		СП-ТД-002-2024	
Название:	Твердая дисперсия фумаровой кислоты с полиэтилентглицолом 4000		
Версия № 01	Вместо версии №	Дата выпуска:	
Причина пересмотра: нет			

Разработал: Аспирант Тимофеева В.В. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 23.09.2024	Согласовал: Начальник ПЛ Ракко А.Г. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 14.09.2024	Утвердил: Директор ООО «Агровет» Демченко А.А. Подпись: <i>[Подпись]</i> Дата: 25.09.2024
---	---	--

1. Производитель продукции

ООО «Агровет»

2. Требования к качеству

№	Показатели	Методы анализа	Требования
1.	Внешний вид, цвет	Визуальный	Твердая непрозрачная масса от желтого до коричневого цвета со специфическим запахом
3.	Подлинность фумаровой кислоты, %	Капиллярный электрофорез	Время миграции пика испытуемого образца должно соответствовать времени миграции пика стандартного образца
4.	Содержание фумаровой кислоты, %	Капиллярный электрофорез	8,5-11,5%

3. Отбор проб

- 4.1. Оборудование для отбора проб
Отбор проб проводить пробоборборником для химического анализа в емкость для проб.
- 4.2. Спецодесда и средства защиты
При отборе проб пользоваться спецодесдой (косышкой, копкаком или шапочкой, халатом или костюмом, кожаными тапочками или сабо). Поверх обычной спецодесды надеть фарту, резиновые перчатки, респиратор, защитные очки, полумаску 3М серии 7500.
В части своей работы персоналу лаборатории руководствоваться СОП № ПЛ-011 «Отбор проб и регистрация контрольных испытаний».
- 4.3. Количество пробы для химического анализа – 10 г.



Титульные листы опытно-промышленных регламентов на производство твердых дисперсий бензойной кислоты

ООО «Агровест»

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровест»



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство твердой дисперсии бензойной кислоты
с поливинилпирролидоном К-12

ОПР-ТД-003-2024

РЕКОМЕНДОВАНО
к утверждению
Начальник производства
ООО «Агровест»

С.Н. Шандогилова
01.11.2024

Срок действия регламента до «04» ноября 2026 г.

г. Белгород
2024

ООО «Агровест»

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровест»



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство твердой дисперсии бензойной кислоты
с полиэтиленгликолем 4000

ОПР-ТД-001-2024

РЕКОМЕНДОВАНО
к утверждению
Начальник производства
ООО «Агровест»

С.Н. Шандогилова
01.11.2024

Срок действия регламента до «04» ноября 2026 г.

г. Белгород
2024

Титульные листы опытно-промышленных регламентов на производство твердых дисперсий фумаровой кислоты

ООО «Агровет»

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»

А.А. Демченко

А.А. Демченко
20.11.2024



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

производства твердой дисперсии фумаровой кислоты
с поливинилпирролидоном К-12

ОПР-ТД-004-2024

РЕКОМЕНДОВАНО
к утверждению
Начальник производства
ООО «Агровет»

С.Н. Шандогилова

С.Н. Шандогилова
20.11.2024

Срок действия регламента до «04» ноября 2026 г.

г. Белгород
2024

ООО «Агровет»

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»

А.А. Демченко

А.А. Демченко
20.11.2024



ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство твердой дисперсии фумаровой кислоты
с полиэтиленгликолем 4000

ОПР-ТД-002-2024

РЕКОМЕНДОВАНО
к утверждению
Начальник производства
ООО «Агровет»

С.Н. Шандогилова

С.Н. Шандогилова
20.11.2024

Срок действия регламента до «04» ноября 2026 г.

г. Белгород
2024

Акты о внедрении технологии получения твердых дисперсий бензойной кислоты

«Общество с ограниченной ответственностью «АГРОВЕТ»

ООО «АГРОВЕТ»

Юридический адрес: Россия, 308010, Белгородская область, Белгородский район, посёлок городского типа Северный, улица Березовая, здание 3, строение 1
(4722)20-40-10, 20-40-30

Р/с 40702810007000104071 в Белгородском отделении № 8592

ПАО Сбербанк,

К/с 30101810100000000633, БИК 041403633

ИНН 3123107503/ КПП 310201001

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»
А.А. Демченко
20.11.2024



АКТ

о внедрении материалов диссертационного исследования
Тимофеевой Викторией Вячеславовны
в ООО «Агровет»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии Шандогиловой С.Н., членов комиссии: Ракко А.Г., Подденич Л.В. составили настоящий акт о том, что предложенная Тимофеевой Викторией Вячеславовной в диссертационной работе «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот» технология получения твердой дисперсии бензойной кислоты с поливинилпирролидоном К-12 внедрена в ООО «Агровет». В соответствии с опытно-промышленным регламентом ОПР - ТД-003-2024 получена опытная партия. Полученный продукт соответствует требованиям спецификации СП-ТД-003-2024.

Председатель комиссии:

Начальник производства

Члены комиссии:

Начальник производственной лаборатории

Разработчик технической и коммерческой документации

Shandogilova S.N.

Ракко А.Г.

Подденич Л.В.

«Общество с ограниченной ответственностью «АГРОВЕТ»

ООО «АГРОВЕТ»

Юридический адрес: Россия, 308010, Белгородская область, Белгородский район, посёлок городского типа Северный, улица Березовая, здание 3, строение 1
(4722)20-40-10, 20-40-30

Р/с 40702810007000104071 в Белгородском отделении № 8592

ПАО Сбербанк,

К/с 30101810100000000633, БИК 041403633

ИНН 3123107503/ КПП 310201001

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»
А.А. Демченко
20.11.2024



АКТ

о внедрении материалов диссертационного исследования
Тимофеевой Викторией Вячеславовны
в ООО «Агровет»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии Шандогиловой С.Н., членов комиссии: Ракко А.Г., Подденич Л.В. составили настоящий акт о том, что предложенная Тимофеевой Викторией Вячеславовной в диссертационной работе «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот» технология получения твердой дисперсии бензойной кислоты с поливинилпирролидом 4000 внедрена в ООО «Агровет». В соответствии с опытно-промышленным регламентом ОПР-ТД-001-2024 получена опытная партия. Полученный продукт соответствует требованиям спецификации СП-ТД-001-2024.

Председатель комиссии:

Начальник производства

Члены комиссии:

Начальник производственной лаборатории

Разработчик технической и коммерческой документации

Shandogilova S.N.

Ракко А.Г.

Подденич Л.В.

Акты о внедрении технологии получения твердых дисперсий фумаровой кислоты

«Общество с ограниченной ответственностью «АГРОВЕТ»

ООО «АГРОВЕТ»

Юридический адрес: Россия, 308010, Белгородская область, Белгородский район, посёлок городского типа Северный, улица Березовая, здание 3, строение 1
(4722)20-40-10, 20-40-30

Р/с 40702810007000104071 в Белгородском отделении № 8592

ПАО Сбербанк,

К/с 30101810100000000633, БИК 041403633

ИНН 3123107503/ КПП 310201001

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»

А.А. Демченко


АКТ

о внедрении материалов диссертационного исследования
Тимофеевой Викторией Вячеславовны
в ООО «Агровет»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии Шандогиловой С.Н., членов комиссии: Ракко А.Г., Подлепич Л.В. составили настоящий акт о том, что предложенная Тимофеевой Викторией Вячеславовной в диссертационной работе «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот» технология получения твердой дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирроликоном К-12 внедрена в ООО «Агровет». В соответствии с лабораторным регламентом ЛР-ТД-004-2024 получена опытная партия. Полученный продукт соответствует требованиям спецификации СП-ТД-004-2024.

Председатель комиссии:

Начальник производства


 Шандогилова С.Н.

Члены комиссии:

Начальник производственной лаборатории

 Ракко А.Г.

Разработчик технической и коммерческой документации

 Подлепич Л.В.

«Общество с ограниченной ответственностью «АГРОВЕТ»

ООО «АГРОВЕТ»

Юридический адрес: Россия, 308010, Белгородская область, Белгородский район, посёлок городского типа Северный, улица Березовая, здание 3, строение 1
(4722)20-40-10, 20-40-30

Р/с 40702810007000104071 в Белгородском отделении № 8592

ПАО Сбербанк,

К/с 30101810100000000633, БИК 041403633

ИНН 3123107503/ КПП 310201001

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ООО «Агровет»

А.А. Демченко


АКТ

о внедрении материалов диссертационного исследования
Тимофеевой Викторией Вячеславовны
в ООО «Агровет»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя комиссии Шандогиловой С.Н., членов комиссии: Ракко А.Г., Подлепич Л.В. составили настоящий акт о том, что предложенная Тимофеевой Викторией Вячеславовной в диссертационной работе «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот» технология получения твердой дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирроликоном 4000 внедрена в ООО «Агровет». В соответствии с лабораторным регламентом ЛР-ТД-002-2024 получена опытная партия. Полученный продукт соответствует требованиям спецификации СП-ТД-002-2024.

Председатель комиссии:

Начальник производства

 Шандогилова С.Н.

Члены комиссии:

Начальник производственной лаборатории

 Ракко А.Г.

Разработчик технической и коммерческой документации

 Подлепич Л.В.

Справка о внедрении результатов работы в учебный процесс

УТВЕРЖДАЮ
Директор Института фармации, химии и биологии
НИУ «БелГУ»

Глубшева Т.Н.

« 17 »

сентября

2025 г.

**СПРАВКА****о внедрении результатов научно-исследовательской работы
в учебный процесс**

Теоретические положения, результаты экспериментальных исследований и промышленной апробации, полученные при выполнении диссертационной работы В.В. Тимофеевой «Получение и свойства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот», используются в учебном процессе при подготовке бакалавров по направлению 04.03.01 «Химия», магистров по направлениям 04.04.01 «Химия» и 18.04.01 «Химическая технология», что отражено в рабочих программах дисциплин «Коллоидная химия», «Электрофоретические методы в аналитической практике», «Технология твердых лекарственных форм».

Зав.кафедрой общей химии
НИУ «БелГУ», проф., д.х.н.

О.Е. Лебедева

Профессор кафедры общей химии
НИУ «БелГУ», проф., д.т.н.

А.И. Везенцев

Доцент кафедры общей химии, к.х.н.

Ю.Н. Козырева