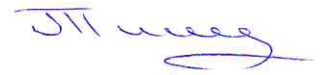


На правах рукописи



ТИМОФЕЕВА ВИКТОРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

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

1.4.10. Коллоидная химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Белгород - 2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Бензойная и фумаровая кислоты сочетают высокое бактерицидное и бактериостатическое действие, однако основной проблемой их применения в качестве альтернативы антибиотикам является низкая растворимость данных кислот в воде. 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.

Исходным материалами для исследования являлись фумаровая кислота квалификации ч, ТУ 6-09-14-1803-85, производства ООО "КурскХимПром" (Россия), бензойная кислота квалификации ч, производства "ХромЛаб" (Россия), поливинилпирролидоны со средними значениями молекулярной массы 2000-3000 (К-12), 7000-11000 (К-17), 28000-34000 (К-25) и 44000-54000 (К-30) г/моль, соответственно, производства BASF (Германия), полиэтиленгликоли со значениями молекулярной массы 950-1050 (ПЭГ 1000), 1400-1600 (ПЭГ 1500) и 3500-4500 (ПЭГ 4000) г/моль, производства ООО «Завод синтанолов» (Россия).

Образцы твердых дисперсий были получены методом удаления растворителя, рассчитанные количества кислоты и полимера растворяли в этаноле при перемешивании при 50°C, затем выпаривали в сушильном шкафу при температуре 75°C до постоянной массы твердой дисперсии.

На начальном этапе работы *исследовали влияние природы полимера и его количества на растворимость и скорость растворения бензойной и фумаровой кислот*.

Концентрацию исследуемых веществ в водной фазе определяли методом капиллярного электрофореза посредством системы капиллярного электрофореза «Капель-205» (ГК «Люмекс», Россия). При использовании полиэтиленгликолей в качестве компонента твердой дисперсии наибольшее увеличение растворимости бензойной кислоты (в 2,93 раза) зафиксировано для ее дисперсии с ПЭГ-4000 – полиэтиленгликоль с максимальной из исследованных молекулярной массой. Установлено значительное влияние соотношения компонентов твердой дисперсии на содержание кислоты в растворе. Максимальная концентрация достигнута для массового соотношения кислоты к полимеру, равного 1:9. Механическая смесь такого же состава увеличивала растворимость только в 2,1 раза (рис. 1).

При растворении твердых дисперсий бензойной кислоты с полиэтиленгликолями в соотношении компонентов твердой дисперсии 1:1 концентрация кислоты в растворе слабо отличалась от результата растворения чистого вещества, вероятно, из-за недостаточного количества полимера. Для

дисперсий с соотношением кислота: полимер 2,5:7,5 значения концентраций растворенной кислоты были промежуточными между другими составами.

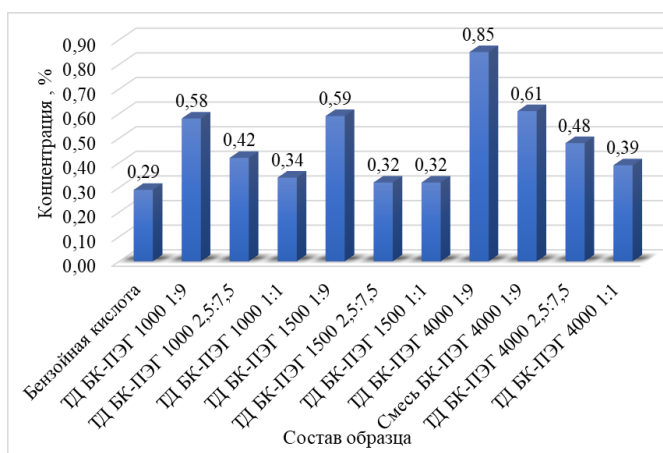


Рисунок 1 – Растворимость бензойной кислоты из ее различных форм (индивидуальная кислота, твердые дисперсии с ПЭГ различного состава, смесь компонентов)

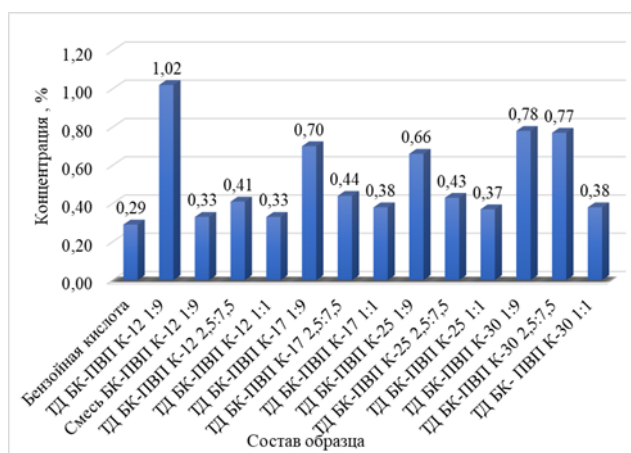


Рисунок 2 – Растворимость бензойной кислоты из ее различных форм (индивидуальное вещество, твердые дисперсии с ПВП различных молекулярных масс и смесь компонентов)

При замене ПЭГ на поливинилпирролидон максимальное увеличение растворимости бензойной кислоты (в 3,51 раза) наблюдалось для твердой дисперсии с ПВП К-12 в соотношении 1:9 (рис. 2). Аналогичная смесь без диспергирования увеличивала растворимость лишь в 1,13 раза. Как и в случае ПЭГ, меньшие содержания полимера в дисперсиях оказывали более слабое влияние на растворимость кислоты. Существенно, что, в отличие от ситуации с ПЭГ, наиболее эффективным оказался ПВП с наименьшей из изученных молекулярной массой.

Закономерности растворения твердых дисперсий фумаровой кислоты аналогичны наблюдаемым для бензойной кислоты. Максимальное увеличение растворимости фумаровой кислоты (в 1,59 раза) получено для ее твердой дисперсии с ПЭГ-4000 в соотношении компонентов 1:9, получение смеси компонентов аналогичного состава приводило к увеличению растворимости фумаровой кислоты только в 1,36 раза (рис. 3,4). Исследование растворимости фумаровой кислоты из ее твердой дисперсии с ПВП К-12 показало увеличение высвобождения фумаровой кислоты в сравнении с чистым веществом в 2,72 раза. При растворении смеси компонентов аналогичного состава растворимость фумаровой кислоты увеличилась в 1,75 раза.

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

$$\ln \frac{c_r}{c_\infty} = \frac{2\sigma V_m}{rRT},$$

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.

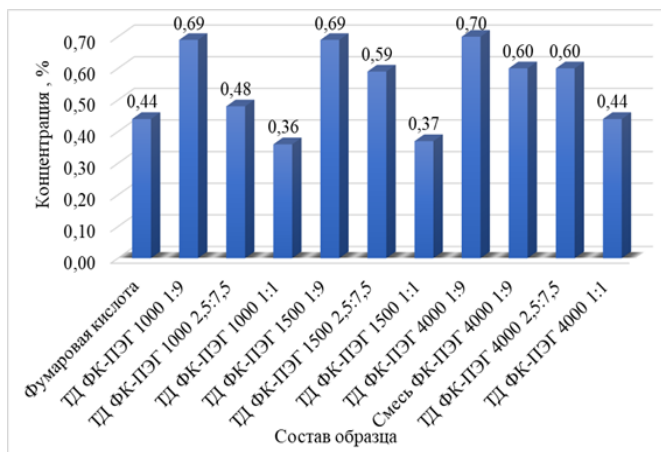


Рисунок 3 – Растворимость фумаровой кислоты из ее различных форм (индивидуальная кислота, твердые дисперсии с ПЭГ различного состава, смесь компонентов)

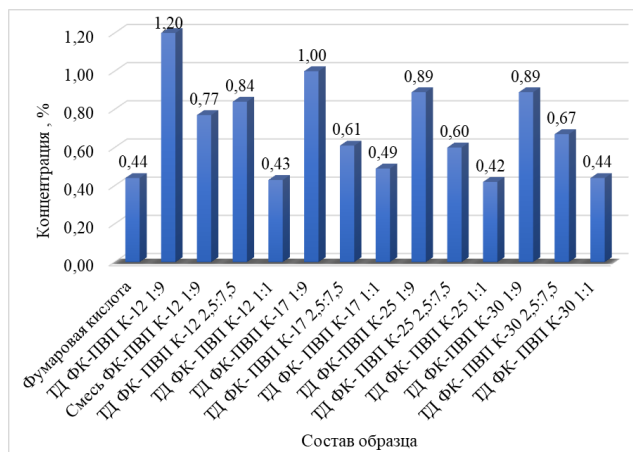


Рисунок 4 – Растворимость фумаровой кислоты из ее различных форм (индивидуальное вещество, твердые дисперсии с ПВП различных молекулярных масс и смесь компонентов)

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

Кинетические кривые растворения бензойной кислоты из ее различных форм представлены на рисунках 5 и 6.

Можно видеть, что для всех форм кинетические кривые однотипны: растворение идет с высокой начальной скоростью, затем скорость постепенно снижается. Сопоставление величин, полученных через час от начала эксперимента, со значениями растворимости, определенными через сутки, свидетельствует, что растворение продолжается и в этот промежуток времени.

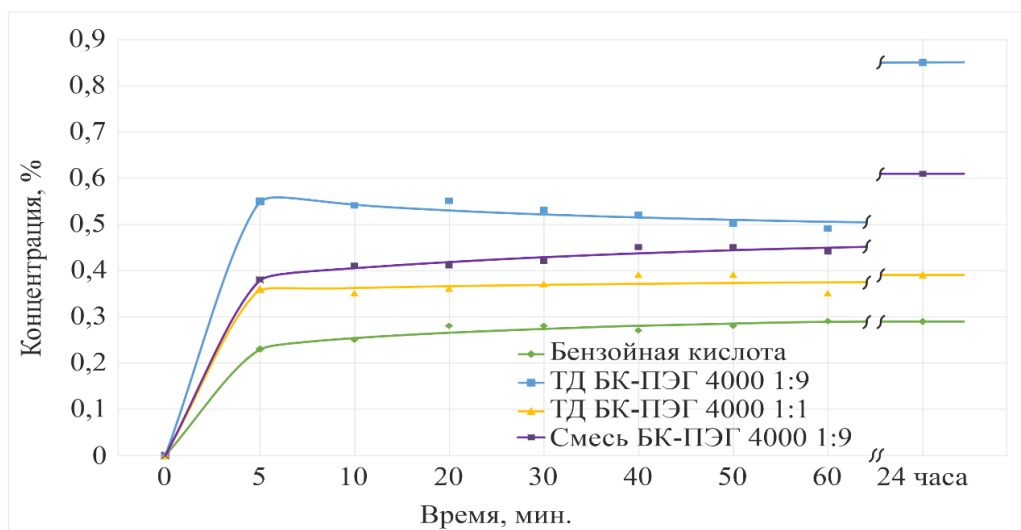


Рисунок 5 – Кинетика растворения бензойной кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПЭГ 4000

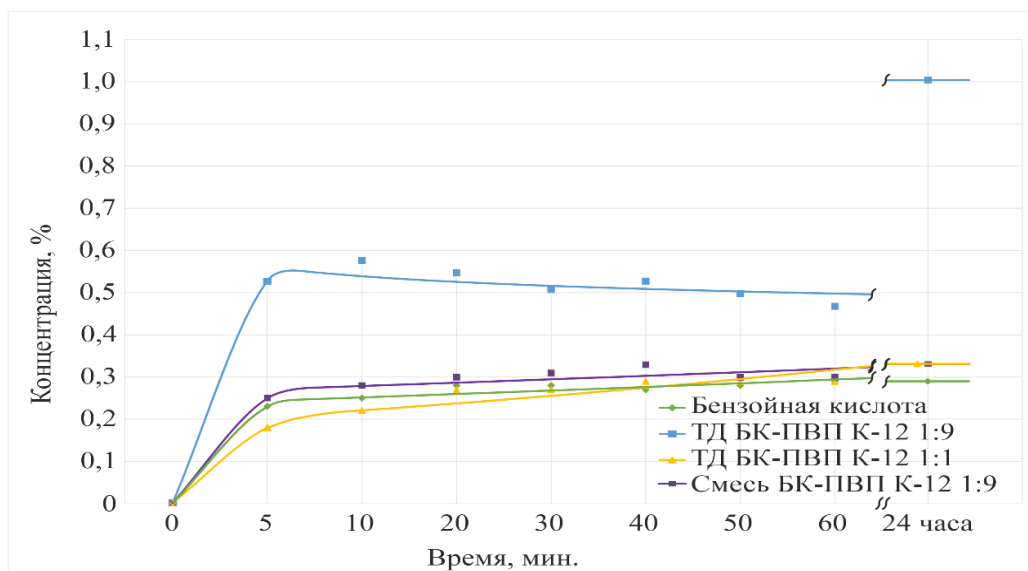


Рисунок 6 – Кинетика растворения бензойной кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПВП К-12

Полученные результаты исследования кинетики растворения фумаровой кислоты из ее твердых дисперсий и физических смесей в целом аналогичны экспериментальным данным для твердых дисперсий бензойной кислоты. Так же, как и для бензойной кислоты, наблюдаются различия скорости растворения твердых дисперсий и скорости растворения индивидуальной кислоты и ее механических смесей с полимерами (рис. 7, 8).

Интересно, что в случае фумаровой кислоты – это отличие ярко выражено для дисперсий с поливинилпирролидоном (рис. 8) и гораздо слабее – для дисперсий с полиэтиленгликолем (рис. 7).

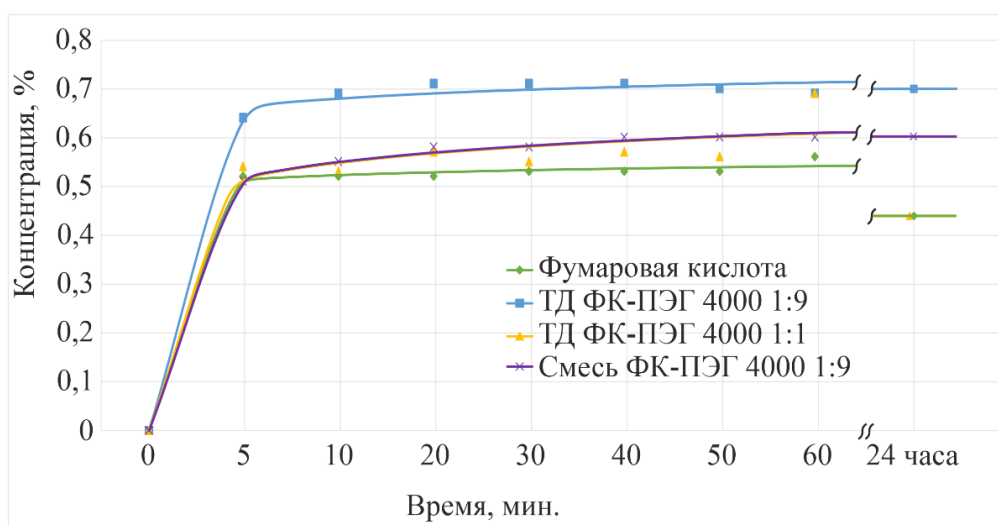


Рисунок 7 – Кинетика растворения фумаровой кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПЭГ 4000

Наблюдаемое увеличение скорости растворения бензойной и фумаровой кислот из состава твердых дисперсий отражает фундаментальное свойство высокодисперсных систем и объясняется чрезвычайно высокой удельной поверхностью растворяемых веществ. Необходимо отметить, что в конечном итоге изучаемые системы стремятся к достижению термодинамически равновесного содержания кислоты в растворе: в процессе длительного хранения растворов (порядка 5 суток) наблюдалось образование кристаллов кислот.

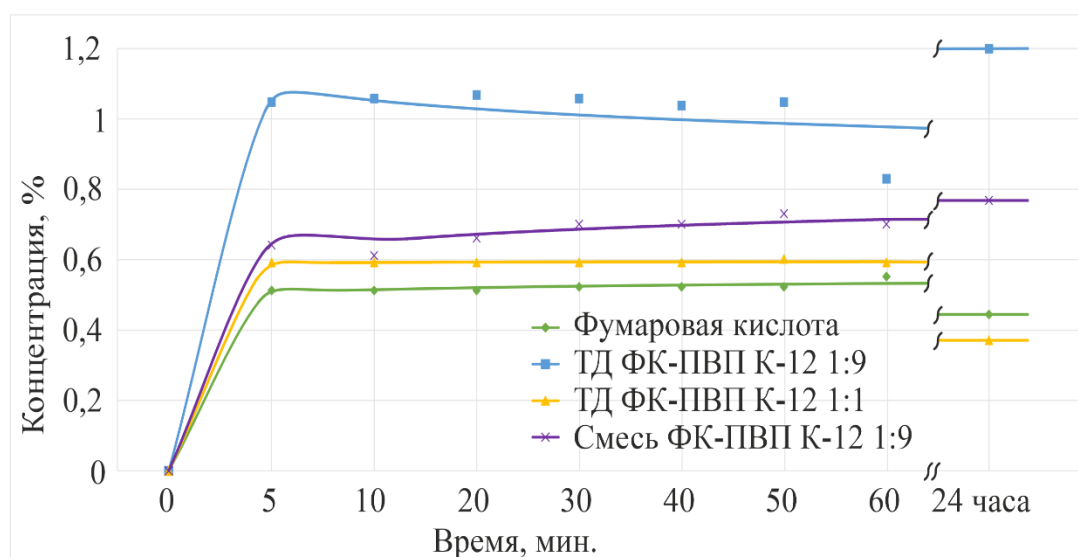


Рисунок 8 – Кинетика растворения фумаровой кислоты, ее твердых дисперсий и смеси с ПВП К-12

Таким образом, на эффективную концентрацию кислот в растворах влияет термодинамический фактор. 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. Между растворимостью кислоты и концентрацией полимера-носителя в твердых дисперсиях существует прямая зависимость.

Для дальнейших исследований были отобраны образцы с наиболее высокими показателями растворимости бензойной и фумаровой кислот: твердые дисперсии с ПВП К-12 и ПЭГ-4000, в соотношении кислота – полимер-носитель 1:9.

Для *выявления роли полимеров в повышении растворимости бензойной и фумаровой кислот из их твердых дисперсий* были проведены комплексные исследования полученных образцов с использованием нескольких физико-химических методов - рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии и метода динамического рассеяния света.

Размер частиц определяли методом динамического светорассеяния с помощью анализатора размера частиц и дзета-потенциала серии Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Великобритания). Методом динамического рассеяния света получены следующие данные о размерах частиц. Для раствора твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 в соотношении 1:9 наблюдается бимодальное распределение по размерам (рис. 9). 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 (рис. 10).

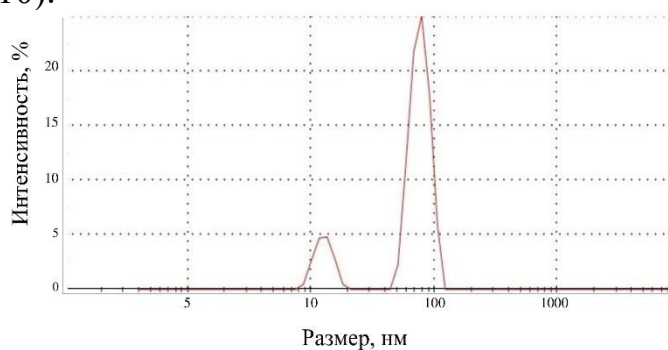


Рисунок 9 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000

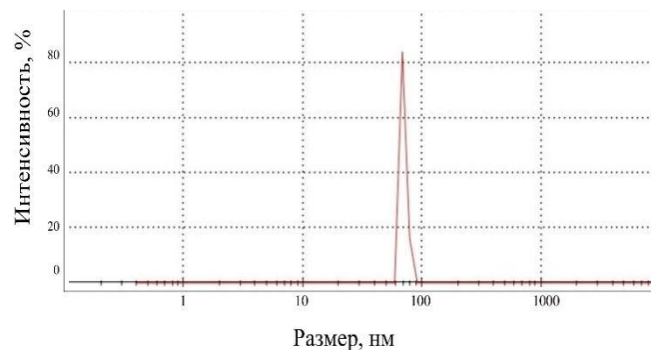


Рисунок 10 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12

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 (рис. 11). Доля более мелких частиц невелика, а индекс полидисперсности составляет 0,51, что позволяет классифицировать данную коллоидную систему как монодисперсную.

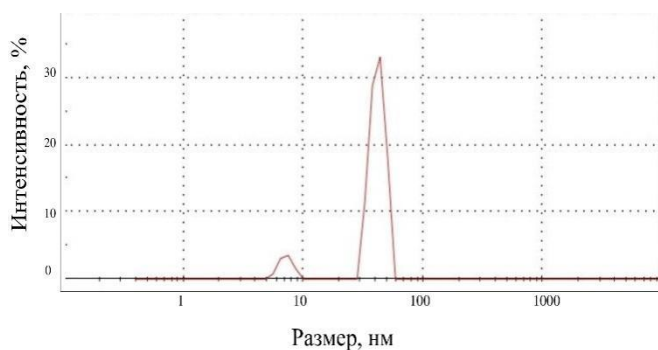


Рисунок 11 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты в ПЭГ 4000

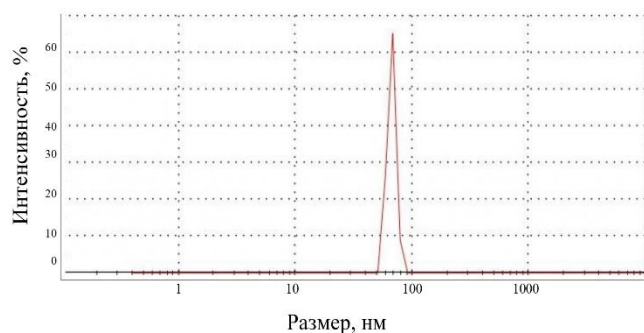


Рисунок 12 – Распределение частиц по размерам в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты в ПВП К-12

При изучении размеров частиц в растворе твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПВП К-12 установлено, 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 (рис. 12).

Таким образом, на основании полученных результатов исследования растворов твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот можно сделать обоснованный вывод о том, что в результате растворения исследуемых образцов образуются монодисперсные коллоидные растворы, что является одним из ключевых факторов, способствующих увеличению содержания вещества в растворе. Основной задачей рентгенофазового анализа исследуемых твердых дисперсий являлась их классификация по оценке кристалличности кислоты в их составе. Идентификацию фазового состава образцов осуществляли методом рентгенофазового анализа на дифрактометре Rigaku Ultima IV ($\text{CuK}\alpha$ – излучение) (Rigaku Corporation, Япония) в диапазоне съемки $5 - 60^\circ 2\theta$ с шагом сканирования по $0,02^\circ$ со скоростью 3 град./мин.

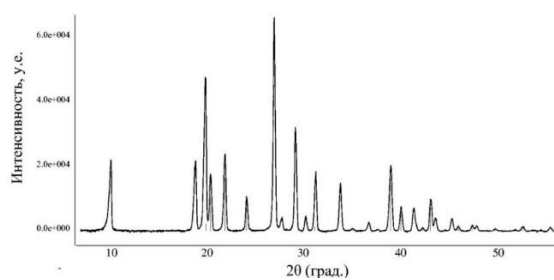
Рентгеновская дифрактограмма индивидуальной бензойной кислоты продемонстрировала, что данное вещество находится в кристаллическом состоянии (рис. 13).

Это подтверждается наличием четко выраженных рефлексов при значениях 2θ , равных 8,087, 16,169, 17,156, 23,6913, 25,718, 27,678 и 30,014. Дифрактограмму ПВП К12 можно интерпретировать как принадлежащую рентгеноаморфному веществу.

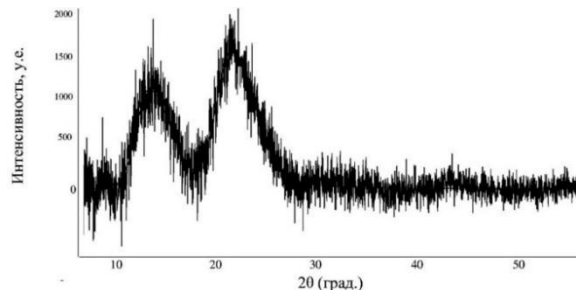
При анализе дифрактограммы твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 отмечено отсутствие рефлексов бензойной кислоты. Данное снижение рефлексов можно объяснить низким содержанием бензойной кислоты в твердой дисперсии, но также не исключено образование гомогенной со-аморфной системы.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма исходной фумаровой кислоты свидетельствует о кристалличности вещества, что подтверждается наличием рефлексов при значениях 2θ 22,749, 24,538, 25,585 и 28,567 градусов (рис. 14).

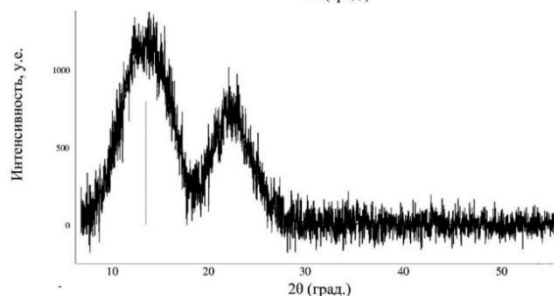
При анализе дифрактограммы твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПВП К-12 отмечено отсутствие рефлексов, характерных для фумаровой кислоты.



1

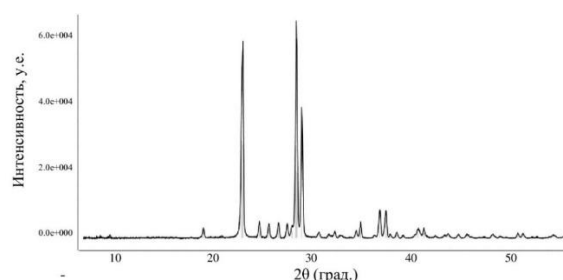


2

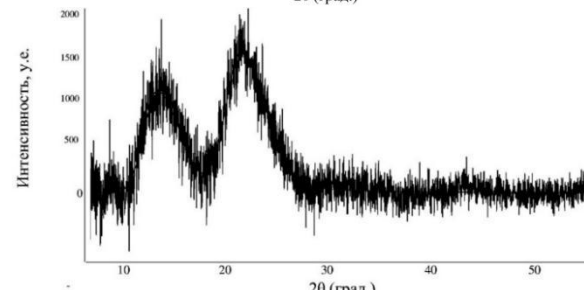


3

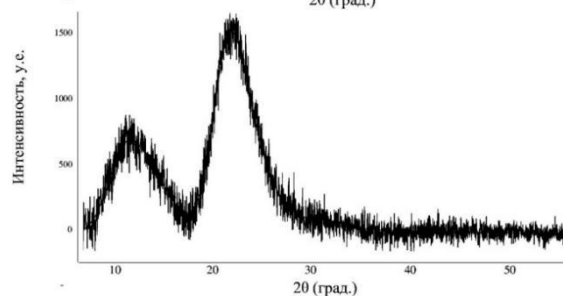
Рисунок 13 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы бензойной кислоты (1), ПВП К-12 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 (3)



1



2



3

Рисунок 14 – Порошковые рентгеновские дифрактограммы fumarовой кислоты (1), ПВП К-12 (2), твердой дисперсии fumarовой кислоты с ПВП К-12 (3)

Таким образом, твердые дисперсии бензойной и fumarовой кислот с ПВП К-12 не удается охарактеризовать однозначно. В равной степени они могут относиться к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в аморфном носителе», либо к типу «аморфное вещество, диспергированное в аморфном носителе».

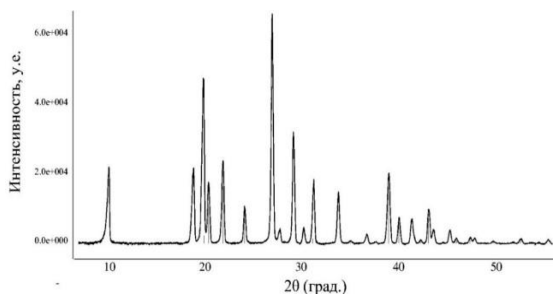
На дифрактограмме ПЭГ 4000 (рис. 15) можно наблюдать два отчетливо выраженных и интенсивных дифракционных пика при значениях 2θ , равных 19,065 и 23,406, свидетельствующих о кристаллическом состоянии полимера.

На дифрактограмме твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 отмечено снижение рефлексов, характерных для бензойной кислоты. В основном, снижение интенсивности можно объяснить изменением содержания компонента в смеси. Однако нельзя также исключить проявление эффекта уменьшения размера кристаллитов бензойной кислоты. Обращает на себя внимание рост интенсивности рефлекса при 8,087. Этот факт может свидетельствовать об образовании комплекса бензойной кислоты с носителем.

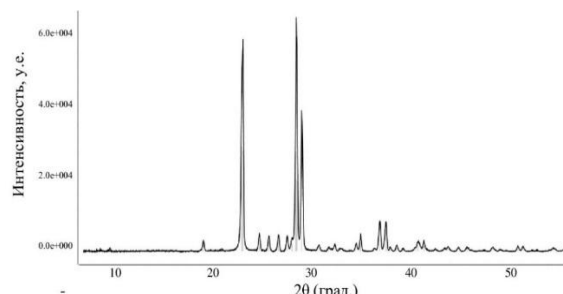
При анализе дифрактограммы твердой дисперсии fumarовой кислоты, с ПЭГ 4000, также наблюдается снижение интенсивности рефлексов, которые характерны для fumarовой кислоты (рис. 16). Это снижение интенсивности рефлексов может быть объяснено изменением содержания компонента в смеси. Однако нельзя также

исключить возможность проявления эффекта уменьшения размера кристаллитов фумаровой кислоты.

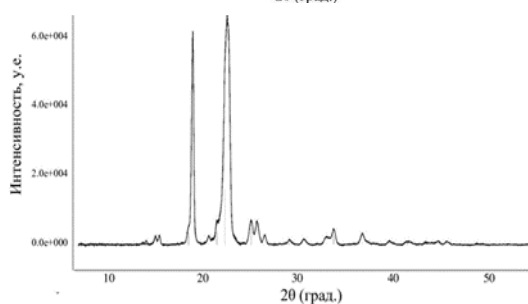
Таким образом, твердые дисперсии бензойной и фумаровой кислот в полиэтиленгликоле могут быть однозначно охарактеризованы как системы, относящиеся к типу «кристаллическое вещество, диспергированное в кристаллическом носителе».



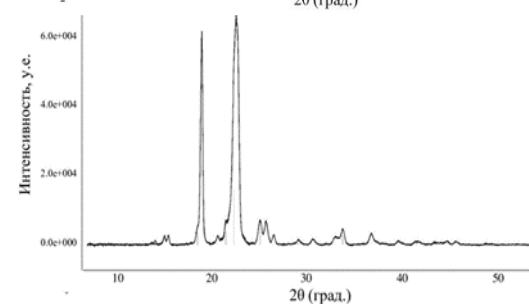
1



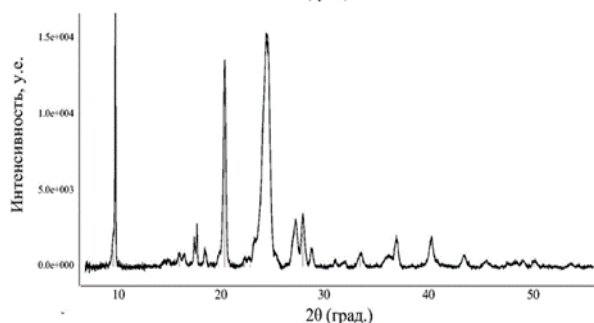
1



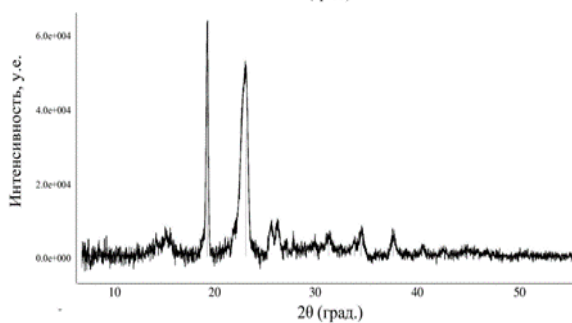
2



2



3



3

Рисунок 15 — Порошковые рентгеновские дифрактограммы бензойной кислоты (1), ПЭГ 4000 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000 (3)

Рисунок 16 — Порошковые рентгеновские дифрактограммы фумаровой кислоты (1), ПЭГ 4000 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 (3)

Для оценки характера взаимодействий между компонентами твердых дисперсий было проведено исследование образцов методом ИК-спектроскопии. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 2201 (ООО «Инфраспек», Россия). Образцы готовили прессованием смеси бромида калия с изучаемым образцом в соотношении 1:0,04.

ИК-спектры твердых дисперсий кислот с ПЭГ 4000, а также составляющих их компонентов были подробно изучены в диапазонах волновых чисел $3600 - 3200 \text{ см}^{-1}$, которые соответствуют частотам валентных колебаний гидроксильной группы (O–H). Также были проанализированы диапазоны частот от 1780 до 1650 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы, которая также

может участвовать в различных взаимодействиях, включая образование водородных связей. Кроме того, в спектрах твердых дисперсий с ПВП К-12, а также поливинилпирролидона, дополнительно были проанализированы частоты в диапазоне около 1290 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям азогруппы.

В ИК-спектре бензойной кислоты наблюдается отчетливая полоса поглощения с максимумом при 1685 см^{-1} , которая соответствует карбонильной группе. В ИК-спектре полиэтиленгликоля в диапазоне частот $3600 - 3200\text{ см}^{-1}$ присутствует полоса поглощения, характерная для валентных колебаний гидроксильной группы, с максимумом поглощения при 3470 см^{-1} (рис. 17, 18).

В ИК-спектре твердой дисперсии бензойной кислоты в ПЭГ 4000 отмечено снижение интенсивности характеристических полос бензойной кислоты, что, вероятно, связано с экранирующим действием полимера. Кроме того, фиксируется сдвиг и уменьшение интенсивности полосы поглощения при 1716 см^{-1} в ИК-спектре твердой дисперсии в сравнении с ИК-спектром бензойной кислоты. Также наблюдается увеличение интенсивности и уширение полосы поглощения при 3480 см^{-1} в ИК-спектре твердой дисперсии в сравнении с ИК-спектром ПЭГ 4000.

При анализе ИК-спектра твердой дисперсии фумаровой кислоты с ПЭГ 4000 наблюдается аналогичное снижение интенсивности значительного количества характерных полос, присущих фумаровой кислоте.

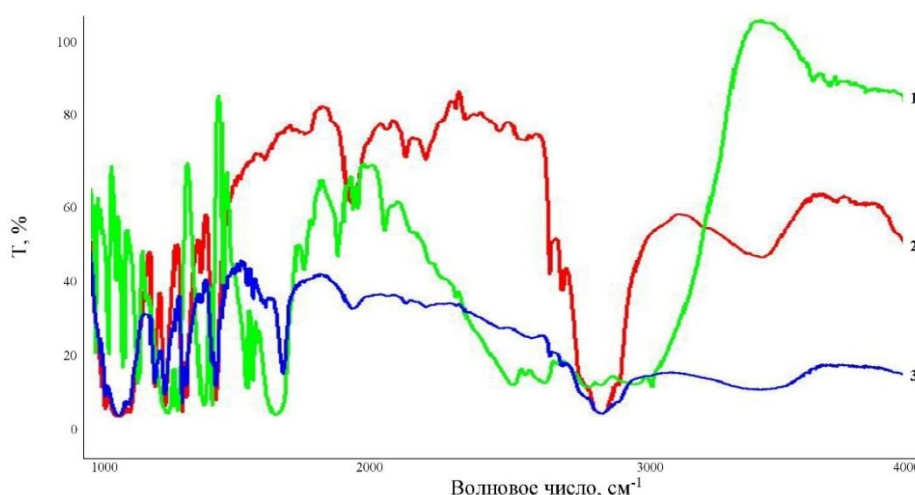


Рисунок 17 – Фрагменты ИК-спектров ($1000-4000\text{ см}^{-1}$) бензойной кислоты (1), ПЭГ 4000 (2), твердой дисперсии бензойной кислоты и ПЭГ 4000 (3)

В ИК-спектре твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПЭГ 4000 в диапазоне $1780-1650\text{ см}^{-1}$ 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 $3600-3200\text{ см}^{-1}$ фиксируется увеличение интенсивности и уширение полосы поглощения при 3470 см^{-1} по сравнению с ИК-спектром полиэтиленгликоля 4000. Эти изменения в ИК-спектре твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ 4000 по сравнению с ИК-спектрами составляющих их компонентов указывают на наличие водородных связей между молекулами кислот и полиэтиленгликоля.

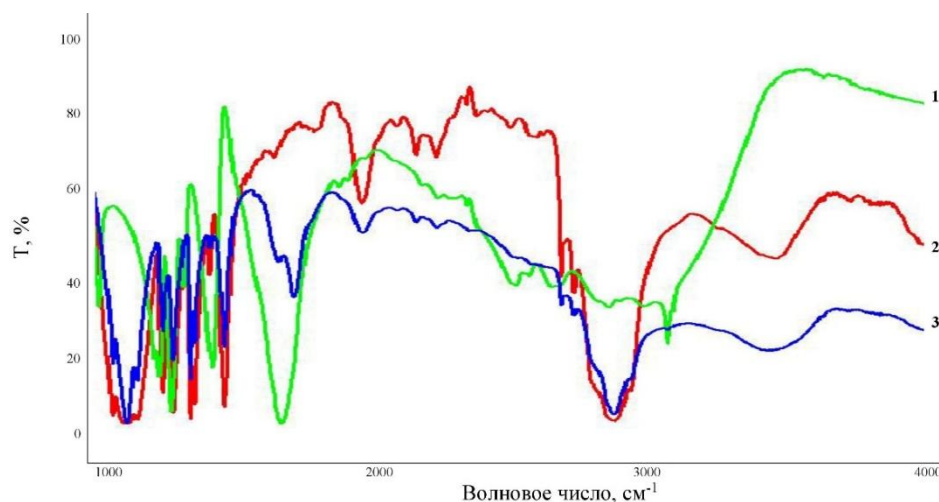


Рисунок 18 – Фрагменты ИК-спектров ($1000\text{-}4000\text{ см}^{-1}$) фумаровой кислоты (1), ПЭГ 4000 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты и ПЭГ 4000 (3)

Далее были зарегистрированы ИК-спектры твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПВП К-12 (рис. 19, 20).

Поливинилпирролидон известен своей высокой способностью к комплексообразованию, часто – с образованием водородных связей. Как правило, наиболее чувствительными к образованию таких связей являются положения полос поглощения, которые отвечают колебаниям во фрагменте $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ молекулы поливинилпирролидона.

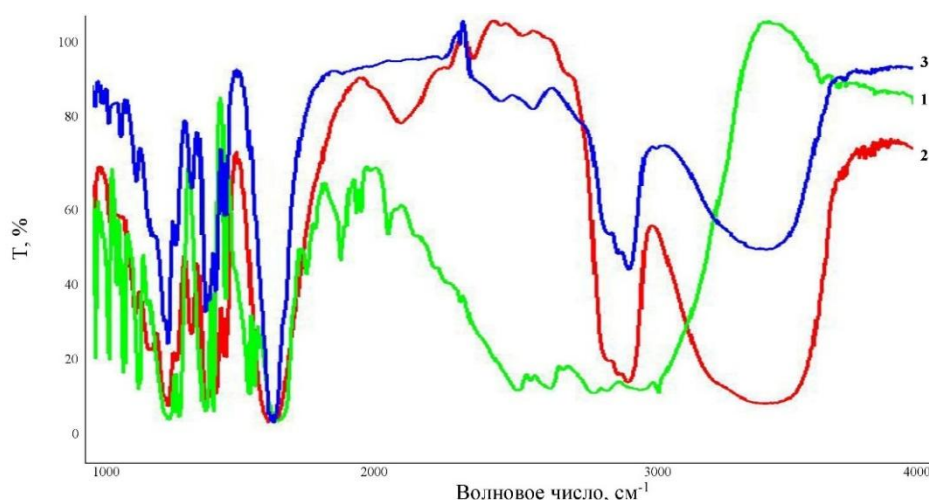


Рисунок 19 – Фрагменты ИК-спектров ($1000\text{-}4000\text{ см}^{-1}$) бензойной кислоты (1), поливинилпирролидона К-12 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты и поливинилпирролидона К-12 (3)

При сравнении ИК-спектров твердой дисперсии бензойной кислоты с ПВП К-12 со спектрами исходных компонентов отмечается снижение интенсивности характеристических полос поглощения кислоты, которое объясняется относительно небольшим ее содержанием в твердой дисперсии, а также, возможно, экранирующим действием полимера.

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 $\text{C}-\text{N}$ с колебаниями при 1290 см^{-1} . Аналогичные результаты получены для твердой дисперсии фумаровой кислоты с поливинилпирролидоном.

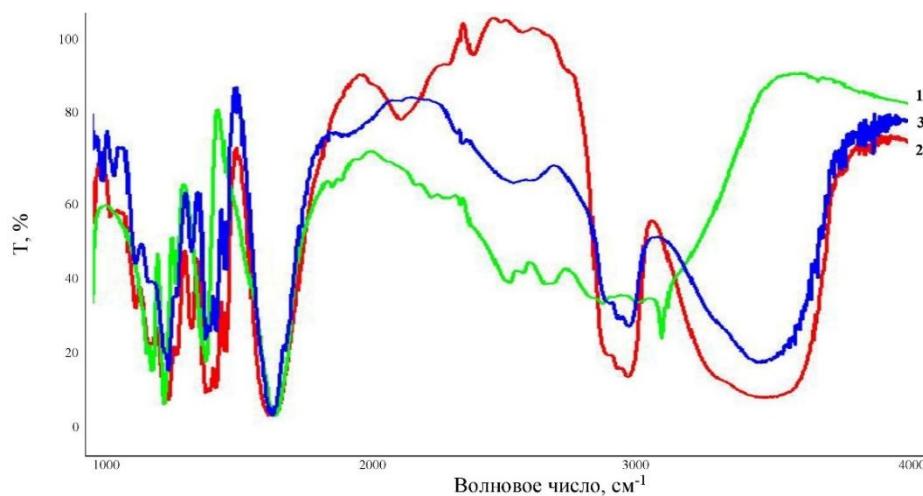


Рисунок 20 – Фрагменты ИК-спектров ($1000\text{-}4000\text{ см}^{-1}$) фумаровой кислоты (1), поливинилпирролидона К-12 (2), твердой дисперсии фумаровой кислоты и поливинилпирролидона К-12 (3)

Таким образом, 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.

Обобщение результатов приводит к заключению о влиянии еще одного фактора на процесс 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.

Дополнительная информация о свойствах коллоидных систем, формирующихся при растворении твердых дисперсий, получена при измерении вязкости растворов. Установлено, что растворы твердых дисперсий, содержащих поливинилпирролидон в качестве носителя, не демонстрируют существенного повышения вязкости относительно вязкости чистого растворителя. Растворы твердых дисперсий с использованием в качестве носителя полиэтиленгликоля отличаются более высокой вязкостью - до $22,5\text{ мПа}\cdot\text{с}$ для твердой дисперсии фумаровой кислоты с соотношением компонентов 1:9 с дальнейшей тенденцией к увеличению. Известно, что увеличение вязкости среды приводит к снижению значений скорости диффузии, что, в свою очередь, уменьшает вероятность нуклеации и последующей кристаллизации растворенного вещества, положительно влияя на стабильность коллоидных частиц в растворе и

соответственно, повышая содержание определяемых кислот в анализируемой пробе. Однако роль полимеров этим не ограничивается.

Наибольший вклад вносит кинетическая стерическая стабилизация коллоидных частиц кислот в результате адсорбции полимеров на поверхности этих частиц и формирования своеобразного защитного слоя, препятствующего агрегации частиц кислот. На основании данных ИК-спектроскопии можно заключить, что адсорбция молекул полиэтиленгликоля на поверхности частиц кислоты происходит за счет образования водородных связей между карбоксильной группой кислот и гидроксильной группой полимера. Менее очевиден характер взаимодействия молекул бензойной и фумаровой кислот с поливинилпирролидоном. Возможно, происходит комплексообразование кислоты с ПВП на этапе растворения, а также неионогенная физическая адсорбция этого полимера на поверхности кристаллитов кислот.

Предложен 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. При растворении твердых дисперсий с содержанием полимера 75 и 90% происходит увеличение числа адсорбированных цепей полимера на единицу поверхности и, как следствие, реализуется более изогнутая конформация адсорбированных цепей полимера и более плотное покрытие поверхности. Адсорбция полимеров на поверхности частиц кислот препятствуют их агрегации в более крупные структуры, что приводит к стерической стабилизации кристаллитов кислоты в растворах, приготовленных из твердых дисперсий с полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном. Наиболее стабильные системы получены в случаях максимальной концентрации полимеров в твердых дисперсиях.

Образовавшиеся коллоидные растворы не являются равновесными состояниями для изучаемых систем, о чем свидетельствует упомянутая выше постепенная кристаллизация кислот из этих растворов. 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.

С целью изучения влияния твердых дисперсий с гидрофильными полимерами на эффективность антимикробного действия бензойной и фумаровой кислот проведены сравнительные исследования образцов по ***определению минимальной подавляющей концентрации в отношении штамма E. coli.***

Исследования минимальной подавляющей концентрации (МПК) образцов проводились в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890—04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Результаты проведенных лабораторных испытаний приведены в таблице 1. МПК бензойной кислоты в растворе ее твердой дисперсии с ПВП К-12 оказалась равной МПК чистой бензойной кислоты, что свидетельствует о том, что

в данной системе бензойная кислота сохраняет свою антимикробную активность на уровне, сопоставимом с чистым веществом. МПК в растворе твердой дисперсии бензойной кислоты с ПЭГ 4000, пересчитанная на чистую бензойную кислоту, уменьшилась вдвое, что означает, что включение бензойной кислоты в твердую дисперсию с ПЭГ 4000 приводит к увеличению ее антимикробной активности по сравнению с чистым веществом.

Таблица 1 – Значения МПК различных форм бензойной кислоты в отношении *E. coli*

Объект	МПК, г/л	МПК, в пересчете на бензойную кислоту, г/л
Бензойная кислота	1,952	1,95
Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПВП К-12	19,52	1,95
Твердая дисперсия бензойной кислоты с ПЭГ 4000	9,76	0,98

Результаты аналогичных лабораторных испытаний для различных форм фумаровой кислоты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения МПК различных форм фумаровой кислоты в отношении *E. coli*

Объект	МПК, г/л	МПК, в пересчете на фумаровую кислоту, г/л
Фумаровая кислота	14,86	14,86
Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПВП К-12	74,28	7,43
Твердая дисперсия фумаровой кислоты с ПЭГ 4000	74,28	7,43

Минимальные подавляющие концентрации фумаровой кислоты в растворе ее твердых дисперсий с ПВП К-12 и ПЭГ 4000, пересчитанные на чистую кислоту, уменьшились вдвое по сравнению с МПК чистой фумаровой кислоты. 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.

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.

С целью *оценки стабильности и установления сроков годности* образцы твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 были подвергнуты испытаниям в течение 2 лет. В ходе испытаний было установлено, что разработанные составы твердых дисперсий демонстрируют стабильность основных физических характеристик, а также сохраняют количественное содержание кислот на протяжении всего срока хранения. На основании

полученных данных установлен срок годности твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот с ПЭГ 4000 и ПВП К-12 при 25°C, влажности не более 70% в защищенном от прямых солнечных лучей месте, упакованных в полимерные емкости, с навинчиваемыми полимерными крышками, равный 24 месяцам с даты производства, что делает их перспективными для дальнейшего практического применения.

Разработана *технологическая схема производства* твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот на основании оптимально подобранной рецептуры и способа приготовления. Схема состоит из следующих этапов:

ТП 1. Подготовка сырья и материалов.

ТП 2. Приготовление раствора компонентов.

ТП 3. Сушка.

ТП 4. Размол и просеивание готовой продукции.

УМЭ 5. Упаковка, маркировка, этикетировка готовой продукции.

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.

Апробация разработанной технологии производства твердых дисперсий бензойной и фумаровой кислот проведена на предприятии ООО «Агровет» (г. Белгород) при выпуске опытных 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 кислота: 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 НАУЧНЫХ ТРУДОВ, В КОТОРЫХ ИЗЛОЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РАБОТЫ

В журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий и международных реферативных баз данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК РФ

1. **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.

2. **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.

3. **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.

В сборниках трудов конференций и иных изданиях

4. **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.

5. **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.

6. **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.

7. **Тимофеева, В.В.** Исследование растворимости и скорости растворения фумаровой кислоты в составе твердых 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.

8. **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.

ТИМОФЕЕВА ВИКТОРИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

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

1.4.10. Коллоидная химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Подписано в печать 07.05.2026

Формат 60 ×84/16. Усл. печ. л. 1,34. Тираж 100 экз. Заказ № 2129

Отпечатано в ООО Издательско-полиграфический центр «ПОЛИТЕРРА»

308023, г. Белгород, ул. Студенческая, 16, 3 этаж, офис 19