

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАКЦИИ СУЛЬФАТИРОВАНИЯ АРАБИНОГАЛАКТАНА ПРИ МАСШТАБИРОВАНИИ ПРОЦЕССА

© Я. А. Костыро

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
E-mail: yanakos@irioch.irk.ru

Поступила в Редакцию 29 декабря 2021 г.

После доработки 19 ноября 2022 г.

Принята к публикации 19 ноября 2022 г.

Для обеспечения безопасности проведения процесса сульфатирования арабиногалактана методом баланса теплового потока определен тепловой эффект реакции (148.26 кДж). Методом фазовой реологии изучена зависимость динамической вязкости реакционной среды от способа введения сульфатирующего агента и его гранулометрического состава. Методом расчета процесса перемешивания обоснована оптимальная конструкция мешалки и рассчитаны параметры качества перемешивания реакционной среды. Полученные данные позволяют оптимизировать процесс получения субстанции Агсулар® при масштабировании технологии производства.

Ключевые слова: сульфатирование арабиногалактана; Агсулар®; масштабирование технологии производства; реакционная калориметрия; динамическая фазовая реология

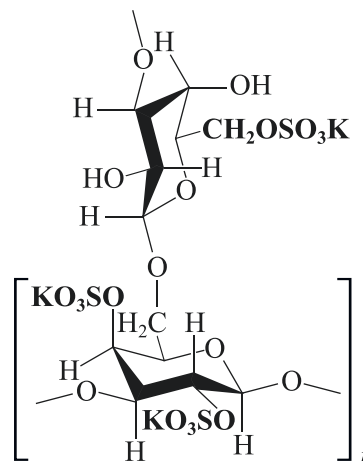
DOI: 10.31857/S0044461823010115; EDN: HVLBRN

В Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН методом направленного синтеза на основе полисахарида лиственницы сибирской (арабиногалактана) получено высокомолекулярное соединение, обладающее фармакологической активностью и представляющее собой калиевую соль сульфатированного производного арабиногалактана (субстанция Агсулар®).

Субстанция Агсулар® представляет собой функционализированный биополимер со средневесовой молекулярной массой 26.0–28.0 кДа, в котором сульфатные группы находятся в положениях С(2) и С(4) основной галактановой цепи и в положении С(6) концевых остатков галактозы основной и боковой цепей полисахарида. Степень замещения макромолекулы составляет 0.4, т. е. на одну структурную единицу биополимера приходится одна сульфатная группировка [1].

Проведенные экспериментальные доклинические исследования безопасности, фармакологической ак-

Фрагмент структуры субстанции Агсулар®



тивности и фармакокинетики субстанции Агсулар® показали перспективность ее использования в медицинской практике в качестве гиполипидемического и антикоагулянтного средства.

Для получения субстанции Агсулар® разработаны два способа.

Способ 1 [2], где в качестве сульфатирующей смеси используется комплекс серного ангидрида (SO_3), получаемого из олеума, с диметилформамидом (ДМФА) в среде диметилсульфоксида (ДМСО) с концентрацией свободного SO_3 не менее 18%, является лабораторным и технологически трудным для промышленного воспроизведения. К тому же применение ДМФА (высокотоксичного растворителя 2-го класса опасности) в технологическом процессе обуславливает более жесткие требования к качеству фармацевтической субстанции в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации,* а использование больших количеств этанола для выделения и очистки целевого продукта (до 500 л на 1 кг арабиногалактана) ведет к предъявлению повышенных требований к технологическому процессу в целом.** При этом постоянная регенерация этого растворителя требует дополнительных трудовых и производственных затрат, что приводит к снижению рентабельности.

Способ 2 [3], в котором в качестве сульфатирующего агента использован $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ в среде ДМСО, позволил исключить из синтеза олеум и ДМФА. Использование промышленных способов очистки (ультрафильтрация) и выделения (лиофилизация) высокомолекулярных соединений привело к росту эффективности синтеза за счет исключения этанола. Это позволило повысить безопасность, технологичность и рентабельность процесса.

Цель работы — оптимизация реакции сульфатирования арабиногалактана путем масштабирования процесса на опытной установке.

Экспериментальная часть

В работе использованы: фармацевтическая субстанция арабиногалактана (ЗАО «Аметис»), диме-

* ОФС.1.1.0008.15. Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018.

** Федеральный закон от 22.11.1995 № 171-ФЗ «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции».

тилсульфоксид (х.ч., АО «ЭКОС-1»); $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (ч., ПАО «Шосткинский завод химических реактивов»).

Калориметрию реакции сульфатирования арабиногалактана изучали методом баланса теплового потока при помощи реакционного калориметра SIMULAR (HEL). Расчеты проводили при помощи программного обеспечения HEL WinISO ver: 2.3.112.1 E1018.

Исследование реологических свойств реакционной среды осуществляли методом динамической фазовой реологии в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость»*** на ротационном вискозиметре BROOKFIELD DV-II + Pro с адаптером малой пробы и шпинделем SC4-27 в режиме контролируемой скорости сдвига. Скорость сдвига изменяли в пределах 0.1–70 c^{-1} . Расчеты проводили при помощи программного обеспечения WINGATHER32.

Фракционный (гранулометрический) состав $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ определяли ситовым анализом в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ»**** на автоматическом рассеивателе WEB MLW-Labortechnik.

Сыпучесть измеряли на устройстве для определения текучести ТК-1 (ООО «Промприлад»).

Размер агломератов частиц определяли методом динамического светорассеяния с использованием анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments). Измерения проводили под углами 13° и 173° в пластиковых кюветах (1×1 см). Средний гидродинамический диаметр рассчитывали из анализа флуктуаций интенсивности светорассеивания сферических частиц. Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения Dispersion technology Zetasizer family software v7.01.

Масштабирование процесса сульфатирования арабиногалактана. В стеклянный реактор объемом 5 л с рубашкой и стандартной обвязкой (Reactor-Ready™, Radleys) через загрузочную воронку помещали арабиногалактан (0.1 кг), остатки которого смывали ДМСО (0.99 л). Растворение проводили при перемешивании с использованием якорной мешалки с частотой вращения $n = 50$ об·мин $^{-1}$ при $T = 50^\circ\text{C}$, поддерживаемой термостатом сверхмалого охлаждения Lauda Proline RP 855 ($-55/+200^\circ\text{C}$) (Lauda), в течение 1.5 ч. После чего в реактор через ту же загрузочную воронку помещали $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (0.2 кг), контролируя $n \geq 165$ об·мин $^{-1}$ и $T_{\text{реак}} = 50\text{--}55^\circ\text{C}$. Через 35 мин

*** ОФС.1.2.1.0015.15. Вязкость. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018.

**** ОФС.1.1.0015.15. Ситовой анализ. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М., 2018.

после первой загрузки в реактор помещали $K_2S_2O_8$ (0.2 кг), также контролируя $165 \leq n \leq 220$ об·мин⁻¹ и $50 \leq T_{\text{реак}} \leq 55^\circ\text{C}$. Реакцию сульфатирования арабиногалактана проводили при постоянном перемешивании, корректируя n в соответствии с заданными параметрами ($T_{\text{реак}} = 50^\circ\text{C}$, $t = 5.5$ ч) на основании измеренных значений динамической вязкости реакционной смеси ($\eta \leq 0.275$ Па·с) и рассчитанных значений центростремительного критерия Рейнольдса ($80 \leq Re_{\text{ц}} \leq 1000$).

Обсуждение результатов

В основе синтеза субстанции Агсулар® по способу 2 лежит гетерогенная экзотермическая реакция сульфатирования арабиногалактана, в которой в качестве сульфатирующего агента используется $K_2S_2O_8$.

Проведенными ранее экспериментальными исследованиями [1, 3] было показано, что основными параметрами этого процесса являются температура реакции ($T_{\text{реак}} = 40\text{--}60^\circ\text{C}$), продолжительность индукционного периода ($t_{\text{инд}} \geq 30$ мин), а также соотношение реагентов (избыток $K_2S_2O_8 > 10$ -кратного количества не влияет на степень сульфатирования макромолекулы биополимера). Кроме того, были проведены исследования по влиянию времени и температуры реакции на выход, структуру и активность получаемых производных.

Таким образом, оптимальными параметрами процесса получения субстанции Агсулар® по способу 2 являются: 1) соотношение реагентов: арабиногалактан:ДМСО: $K_2S_2O_8 = 1:10:(3\text{--}9)$; 2) $T_{\text{реак}} = 50^\circ\text{C}$; 3) время реакции $t_{\text{реак}} = 6$ ч.

При проведении первичного 20-кратного масштабирования реакции сульфатирования арабиногалактана в реакторе (1 л) было обнаружено изменение таких параметров процесса, как температура и вязкость реакционной смеси, на которые существенное влияние оказал способ введения $K_2S_2O_8$ в реакционную смесь. Так, одномоментная загрузка всего количества $K_2S_2O_8$ вызывает резкий подъем температуры реакционной смеси (рис. 1), нагревание которой выше 60°C недопустимо, так как приводит к осмолению полисахарида [4].

Данный факт свидетельствует о том, что сульфатирование арабиногалактана осуществляется в диффузионном режиме протекания процесса, при котором наблюдаемая скорость гетерогенной реакции определяется не столько ее механизмом, сколько скоростью диффузии реагентов к месту реакции и прямо пропорциональна площади поверхности соприкосновения реагентов. Резкий подъем $T_{\text{реак}}$ дан-

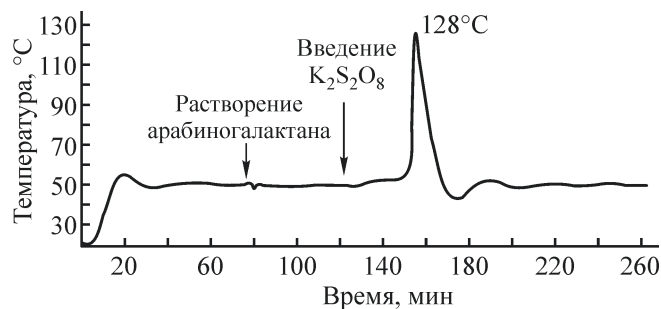


Рис. 1. Экспериментальная кривая изменения температуры при протекании реакции сульфатирования арабиногалактана в условиях одномоментной загрузки $K_2S_2O_8$.

ной экзотермической реакции происходит в течение 1.5 мин при индукционном периоде в 33.5 мин, что свидетельствует о потенциальной опасности химического процесса, при котором в случае отказа системы охлаждения возможно развитие аварийной ситуации.

При дробной (двукратной) подаче равных частей $K_2S_2O_8$ в реактор с интервалом не менее 30 мин $T_{\text{реак}}$ поддерживается на оптимальном уровне ($50\text{--}60^\circ\text{C}$), однако происходит резкое изменение динамической вязкости реакционной смеси (рис. 2). Это связано с тем, что реакционная смесь представляет собой суспензию в виде двух фаз, одной из которых является дисперсионная среда (раствор арабиногалактана в ДМСО), определяющая реологические свойства реакционной смеси, а другой — дисперсная фаза ($K_2S_2O_8$), определяющая состояние дисперсионной среды.

Частицы дисперсной фазы движутся в потоке дисперсионной среды со скоростью, средней для

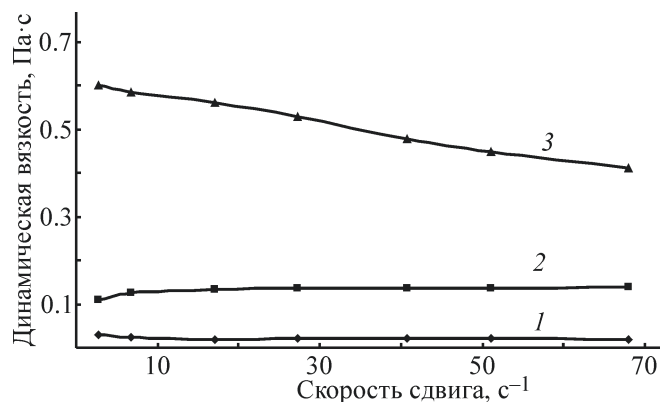


Рис. 2. Зависимость динамической вязкости реакционных смесей от скорости сдвига при различных способах введения сульфатирующего агента в реакционную смесь: одномоментная загрузка $K_2S_2O_8$ (1), дробная (двукратная) подача равных частей нефракционированного $K_2S_2O_8$ (2) и крупной фракции $K_2S_2O_8$ (3).

обтекающих их потоков, соответственно расположению относительно внешних сдвиговых поверхностей. При этом они способны вступать в контактное взаимодействие с составляющими дисперсную систему частицами, которые под действием физико-химических факторов могут образовывать конгломератные структуры различного типа [5, 6]. Известно, что арабиногалактан является стабилизатором как коллоидных систем, так и суспензий [7], его макромолекула способна образовывать ковалентно связанные ассоциаты с различными металлами и их солями [8, 9].

Реологический отклик реакционной среды (рис. 2, кривая 2) (при увеличении скорости сдвига наблюдается увеличение вязкости) свидетельствует о небольшой дилатансии. В суспензии формируются кластеры между частицами $K_2S_2O_8$ и макромолекулами арабиногалактана, представляющие собой плотные (32.52 нм, рис. 3, а), но непрочные агрегаты, при этом доля жидкости (ДМСО) в свободном состоянии относительно большая. По мере увеличения скорости сдвига плотные агрегаты разрушаются и образуют

равновесные данному уровню механических воздействий агрегаты, менее плотные (487.40 нм, рис. 3, б), но захватывающие больше жидкости. Вязкость такой суспензии по мере увеличения скорости сдвига увеличивается до равновесного значения [10].

Данный процесс можно контролировать гранулометрическим составом частиц дисперсной фазы. В теории контактных взаимодействий частиц существует эффект бимодального фракционного состава дисперсной фазы, согласно которому вязкость суспензий при определенном соотношении тонкой и крупной фракций может быть многократно меньше вязкости суспензий на основе монофракционных порошков с тем же содержанием твердой фазы [5].

Для исследования зависимости вязкости реакционной среды от размера частиц дисперсной фазы было проведено определение технологических свойств используемого $K_2S_2O_8$ (табл. 1). Это полифракционный кристаллический порошок с преобладанием частиц крупной фракции (более 300 мкм) (62.57%). На долю частиц тонкой (менее 150 мкм) фракции приходится ~5.02%.

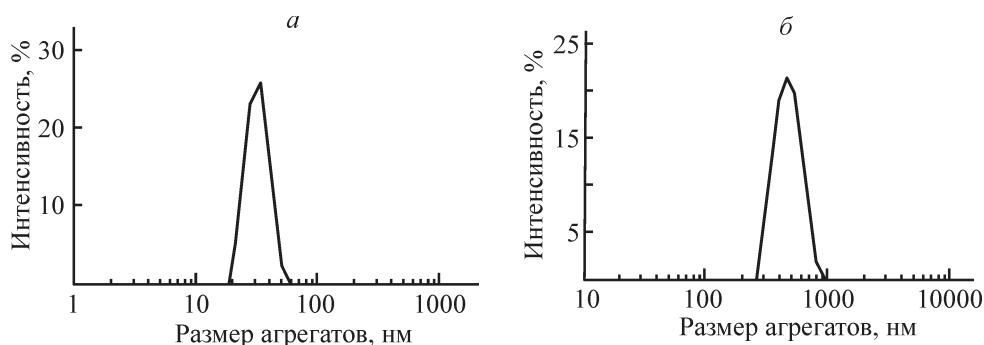


Рис. 3. Размер агрегатов частиц $K_2S_2O_8$ с макромолекулами арабиногалактана в ДМСО при скорости сдвига 2.72 (а) и 68 c^{-1} (б).

Таблица 1
Технологические характеристики $K_2S_2O_8$

Гранулометрический состав		Референтные значения	Сыпучесть, $\text{г} \cdot \text{с}^{-1}$	Референтные значения
размер частиц, мкм	содержание, %			
<150	5.02 ± 0.10	Пылевидная фракция с размером частиц до 150 мкм должна составлять не более 20% [11]	16.17 ± 0.11	>8.5 — отличная; 6.6–8.5 — хорошая; 3.0–6.5 — удовлетворительная; 2.0–3.0 — допустимая; 1.0–2.0 — плохая; <1.0 — очень плохая [12]
150–300	32.41 ± 0.47			
300–425	11.18 ± 0.05			
425–850	50.91 ± 0.50			
850–1000	0.09 ± 0.01			
>1000	0.39 ± 0.01			

Примечание. Данные представляют собой среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($n = 6$).

При использовании для сульфатирования арабиногалактана только крупной фракции $K_2S_2O_8$ наблюдали многократное увеличение вязкости реакционной среды (рис. 2, кривая 3), что подтверждает эффект бимодального фракционного состава дисперсной фазы. Использование же для сульфатирования арабиногалактана в условиях дробной (двукратной) подачи равных частей объединенной средней и тонкой фракций (менее 300 мкм) $K_2S_2O_8$ привело к осмолению полисахарида, что подтвердило диффузионный режим протекания процесса и основное положение теории контактных взаимодействий частиц. Замена крупных частиц на идентичные мелкие приводит только к усилению контактного взаимодействия частиц ввиду увеличения их удельной поверхности и объема связанной их поверхностью дисперсионной среды [5].

Так как $K_2S_2O_8$ применяется в синтезе в виде кристаллического порошка, то для обеспечения точности и продолжительности дозирования сульфатирующего агента он должен иметь постоянную насыпную массу (плотность) ($\rho = 2477 \text{ кг}\cdot\text{м}^{-3}$), хорошую сыпучесть и минимальное количество пылевидной фракции, которая может скапливаться в выходном отверстии дозирующего устройства и приводить к полному прекращению подачи материала [11]. Используемый $K_2S_2O_8$ обладает отличной сыпучестью и содержит минимальное количество пылевидной фракции. Ввиду данных технологических свойств использование дорогостоящего шнекового дозирующего устройства для подачи $K_2S_2O_8$ в реактор не требуется.

Таким образом, использование дробной (двукратной) подачи равных частей нефракционированного $K_2S_2O_8$ является химически и технологически оптимальным.

Для оценки потенциальных термических рисков проводимой экзотермической реакции сульфатиро-

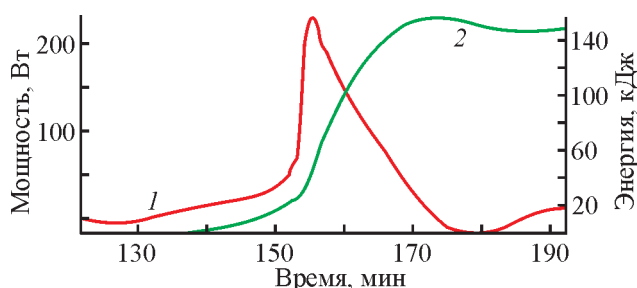


Рис. 4. Интегральные графики тепловыделения при реакции сульфатирования арабиногалактана (20-кратное масштабирование процесса в условиях одномоментной загрузки всего количества $K_2S_2O_8$ в реактор): график мощности теплового потока (1) и график зависимости суммарной тепловой энергии этой реакции от времени (2).

вания арабиногалактана было проведено калориметрическое исследование химического процесса (рис. 4). Реакционная калориметрия позволяет измерять тепловой эффект химической реакции в условиях, близких к реальным условиям технологического процесса, и получать основную информацию о термодинамике и кинетике реакции [13].

Полученные данные подтверждают потенциальную опасность химического процесса, так как высвобождение практически всей накопленной тепловой энергии этой экзотермической реакции происходит в течение 1.5–2 мин. Индукционный период реакции составляет не 30–33.5 мин, как предполагалось ранее ([1] и рис. 1), а 12.5 мин (рис. 4, кривая 1), что свидетельствует об опасном накоплении в реакционной среде непрореагировавшего сульфатирующего агента, которое сопровождается накоплением в системе избыточной тепловой энергии. Это в итоге приводит к быстрому выделению тепла с максимальной мощностью теплового потока 233 Вт, вызывающему резкое повышение температуры реакционной смеси (рис. 1).

Для контроля накопления в системе тепловой энергии в ходе экзотермической реакции на основании данных калориметрического исследования (рис. 4) было получено значение теплового эффекта (Q) реакции сульфатирования арабиногалактана, составляющее 148.26 кДж. Для протекания реакции в безопасном режиме независимо от ее теплового эффекта необходимо удерживать интенсивность тепловыделения в интервале 40–65 Вт (рис. 4, кривая 1). Поэтому для снижения термических рисков процесса сульфатирования арабиногалактана при дальнейшем масштабировании было рассчитано значение необходимой мощности охлаждающего термостата (1.68 кВт) согласно выражению

$$W_{\text{охл}} = Q/\Delta t, \quad (1)$$

где $W_{\text{охл}}$ — мощность охлаждения термостата (кВт), Q — тепловой эффект реакции (кДж), Δt — разница температур между максимальной $T_{\text{реак}}$ и минимальной $T_{\text{реак}}$ ($^{\circ}\text{C}$) [14].

Накопление тепловой энергии в ходе гетерогенной реакции сульфатирования арабиногалактана (рис. 4, кривая 2) также тесно связано со скоростью реакции (диффузионный режим протекания процесса), вязкостью реакционной смеси и, следовательно, может быть ограничено массопереносом. Это подтверждается накоплением в реакционной среде непрореагировавшего $K_2S_2O_8$ (~65 г), т. е. регулирование скорости перемешивания реакционной смеси при введении сульфатирующего агента может интенсифицировать

массо- и теплопереносы и выровнять их по всему объему реактора, что приведет к увеличению скорости реакции и уменьшению накопления энергии в системе. При этом в гетерогенных реакциях перемешивание дополнительно ускоряет удаление продукта с поверхности раздела фаз, облегчая доступ к ней новых порций реагентов [15].

Обоснование оптимальной конструкции перемешивающего устройства было выполнено на основании данных по изменению вязкости реакционной смеси при 20-кратном масштабировании процесса сульфатирования арабиногалактана (рис. 5) при помощи метода расчета процессов перемешивания.*

Так, в начале синтеза вязкость перемешиваемой среды (раствора арабиногалактана в ДМСО) невелика ($\eta = 0.0025$ Па·с) и режим перемешивания при частоте вращения шестилопастной мешалки ($n = 20$ об·мин⁻¹) и значении центробежного критерия Рейнольдса ($Re_{ц} = 1261$) является турбулентным, так как $Re_{ц} > 1000$. Через 40 мин после загрузки половины $K_2S_2O_8$ вязкость среды увеличивается настолько (в 25 раз — до 0.0625 Па·с), что при $n = 20$ об·мин⁻¹ режим перемешивания становится ламинарным ($Re_{ц} = 63 \leq 80$). Поэтому для интенсификации массопереноса и поддержания интенсивности тепловыделения в системе на безопасном уровне необходимо увеличить скорость перемешивания реакционной смеси до $n_{max} = 200$ об·мин⁻¹, при этом режим перемешивания становится переходным ($Re_{ц} = 626$), а глубина центральной воронки не достигает ступицы мешалки. После загрузки оставшегося количества $K_2S_2O_8$ (50 мин от начала синтеза) вязкость среды резко возрастает ($\eta = 0.275$ Па·с) и при $n = 200$ об·мин⁻¹ $Re_{ц} = 171$, что вынуждает увеличивать частоту вращения мешалки до $n_{max} = 250$ об·мин⁻¹ ($Re_{ц} = 214$). Более высокие значения n вызывают обнажение лопастей мешалки, что может привести к существенному уменьшению эффективности перемешивания реакционной среды и нарушить тепломассообмен в реакторе. Дальнейшее проведение реакции сульфатирования арабиногалактана сопровождается постепенным (в течение 4 ч) уменьшением и стабилизацией вязкости реакционной смеси ($\eta = 0.065$ Па·с), что приводит к возможности снижения интенсивности перемешивания до $n = 60$ об·мин⁻¹ ($Re_{ц} = 217$).

Таким образом, при 20-кратном масштабировании процесса сульфатирования арабиногалактана в зависимости от вязкости высококонцентрированной

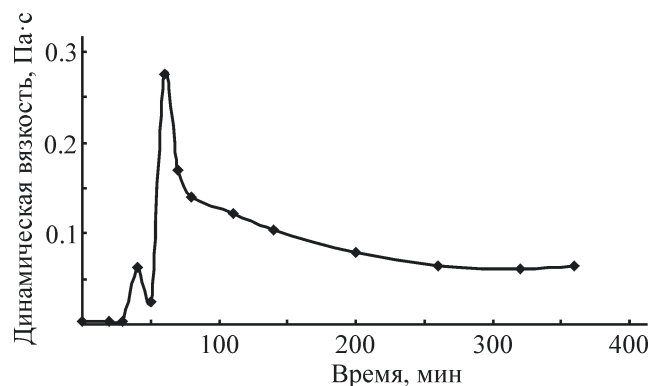


Рис. 5. Изменение динамической вязкости реакционной смеси во времени в условиях дробной (двукратной — 0 мин и 50 мин) подачи равных частей нефракционированного $K_2S_2O_8$.

суспензии (реакционной смеси) наблюдаются различные режимы ее течения (от турбулентного до ламинарного). Полученные данные позволяют провести их экстраполяцию на больший объем реактора (5 л — 100-кратное масштабирование). Наиболее подходящей для организации перемешивания в данном масштабе реакции сульфатирования арабиногалактана [средневязкая реакционная смесь ($0.1 < \eta < 0.3$ Па·с) и различные режимы течения среды] является якорная мешалка. Ее использование приводит к интенсификации теплообмена и препятствует местному перегреву жидкости за счет предотвращения загрязнения теплопередающей поверхности реактора и создания внутри реакционной смеси радиальных и тангенциальных потоков. Это особенно актуально в случаях подвода или отвода теплоты через рубашку реактора, а также при перемешивании суспензий, частицы которых обладают склонностью налипать на его стенки [16].

При помощи метода расчета процессов перемешивания были получены параметры якорной мешалки для 5 л реактора:

- отношение диаметра аппарата к диаметру мешалки, m ($G_d < 1.33$);
- минимальная высота расположения мешалки над днищем, m ($h_M = 0.01$);
- частота вращения мешалки, об·мин⁻¹ ($n_{max} = 220$);
- глубина центральной воронки, m ($h_B = 0.0134$);
- мощность, необходимая для осуществления перемешивания, Вт ($N = 44$);
- номинальная мощность двигателя привода мешалки, кВт ($N_n = 88$).

Также были рассчитаны параметры качества перемешивания реакционной среды.

* РД 26-01-90-85. Механические перемешивающие устройства. Метод расчета.

Таблица 2

Перечень основных критических параметров на стадии реакции сульфатирования арабиногалактана технологического процесса получения субстанции Агсулар®

Критический параметр	Примечание
Гранулометрический состав $K_2S_2O_8$: наличие пылевидной фракции (<150 мкм)	Нормирование количества пылевидной фракции (не более 20% от общей массы), в противном случае возможно снижение сыпучести, приводящее к нарушению точности дозирования $K_2S_2O_8$
низкая сыпучесть (<3 г·с ⁻¹)	Использование шнекового дозатора для сухих веществ, в противном случае возможно прекращение подачи $K_2S_2O_8$ в реактор
Способ введения $K_2S_2O_8$ в реакционную смесь: режим дозирования	Дробная (двукратная) подача равных частей нефракционированного $K_2S_2O_8$ в реактор с интервалом не менее 30 мин, в противном случае возможно нарушение безопасности процесса вследствие накопления в реакционной среде непрореагировавшего $K_2S_2O_8$ и избыточной тепловой энергии, вызывающей резкое повышение $T_{реак} > 60^\circ C$, приводящее к осмолению арабиногалактана
Система перемешивания реакционной смеси: тип мешалки	Мешалка якорная, $G_d < 1.33$
вязкость реакционной смеси	Значение динамической вязкости (η) должно составлять не более 0.275 Па·с, чтобы перемешивание происходило в переходном режиме ($Re_{д} > 80$)
число оборотов мешалки	$n = 165\text{--}220$ об·мин ⁻¹ при $\eta = 0.275$ Па·с, в противном случае устанавливается ламинарный режим течения процесса, приводящий к нарушению теплообмена в реакторе
Система теплоотвода: мощность охлаждающего термостата	Не менее 1.6 кВт, в противном случае возможно нарушение безопасности процесса вследствие накопления в системе избыточной тепловой энергии, вызывающей резкое повышение $T_{реак} > 60^\circ C$ и приводящее к осмолению арабиногалактана

1. Отсутствие осадка на днище аппарата — выполняется условие

$$f(6451.70) > f_{кр} (7.21), \quad (2)$$

где f — частота пульсаций у поверхности осадка, скорость которых выше критической, обеспечивающей подъем осадка с днища аппарата; $f_{кр}$ — критическая частота пульсаций скорости, обеспечивающая подъем осадка с днища аппарата.

2. Степень неоднородности распределения взвешенных частиц по высоте аппарата ($\Delta\phi$): выполняется условие $0.17 < 1$.

В результате первичного масштабирования процесса получения субстанции Агсулар® по способу 2 были определены возможные основные критические параметры реакции сульфатирования арабиногалактана (табл. 2).

Выводы

Реакция сульфатирования арабиногалактана была оптимизирована путем масштабирования процесса на пилотной установке. Найдены основные параметры:

1. Тепловой эффект экзотермической реакции сульфатирования арабиногалактана, определенный методом баланса теплового потока, составляет 148.26 кДж.

2. Безопасность реакции (интенсивность тепловыделения находится в пределах 40–65 Вт) может обеспечить охлаждающий термостат мощностью не менее 1.6 кВт.

3. Двукратная подача равных частей нефракционированного $K_2S_2O_8$ обеспечивает оптимальный технологический режим сульфатирования арабиногалактана при масштабировании процесса.

4. Оптимальным перемешивающим устройством при масштабировании реакции сульфатирования арабиногалактана является якорная мешалка, обеспечивающая качественные параметры перемешивания реакционной среды.

Благодарности

Основные экспериментальные данные получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН и научно-исследовательской лаборатории катализа и органического синтеза ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет» (ИрННТУ).

Автор выражает благодарность А. С. Солдатенко (Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН), В. О. Страхову (ИрННТУ) и М. О. Мельникову (ООО «СокТрейд Ко») за помощь в выполнении данной работы.

Финансирование работы

Работа выполнена согласно плану НИР (государственное задание) по программе V.48 «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний» (2013–2020). Проект V.48.1.2. Поиск новых биологически активных веществ на основе биомассы хвойных пород Сибири и Дальнего Востока, скрининг биологической активности перспективных соединений. Разработка технологий получения природных субстанций и определение их практической значимости.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация об авторах

Костыро Яна Антоновна, к.фарм.н.
ORCID: <https://orcid.org/0000-003-2660-4796>.

Список литературы

- [1] Костыро Я. А., Станкевич В. К. Новый подход к синтезу субстанции препарата «Агсулар®» для профилактики и лечения атеросклероза // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 7. С. 1576–1580 [Kostyro Ya. A., Stankevich V. K. New approach to the synthesis of an active substance of Agsular® pharmaceutical for the prevention and treatment of atherosclerosis // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2015. V. 64. N 7. P. 1576–1580. <http://doi.org/10.1007/s11172-015-1044-x>].
- [2] Пат. РФ 2319707 (опубл. 2008). Способ получения сульфатированных производных арабиногалактана, обладающих антикоагулянтной и гипополипидемической активностью.
- [3] Пат. РФ 2532915 (опубл. 2014). Способ получения сульфатированных производных арабиногалактана, обладающих антикоагулянтной и гипополипидемической активностью.
- [4] Костыро Я. А., Смирнов В. И., Синеговская Л. М., Вакульская Т. И., Хуцшивили С. С. Изучение механизма реакции сульфатирования арабиногалактана персульфатом калия в среде диметилсульфоксида // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 12. С. 2317–2320 [Kostyro Ya. A., Smirnov V. I., Sinegovskaya L. M., Vakulrskaya T. I., Khutsishvili S. S. A Mechanistic study of arabinogalactan sulfation with potassium persulfate in dimethyl sulfoxide // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2017. V. 66. N 12. P. 2317–2320. <http://doi.org/10.1007/s11172-017-2022-2>].
- [5] Ходаков Г. С. Реология суспензий. Теория фазового течения и ее экспериментальное обоснование // Рос. хим. журн. (ЖРХО им. Д. И. Менделеева). 2003. Т. XLVII. № 2. С. 33–44.
- [6] Ходаков Г. С. К реологии суспензий // Теорет. основы хим. технологии. 2004. Т. 38. № 4. С. 456–466 [Khodakov G. S. On suspension rheology // Theoret. Foundations Chem. Eng. 2004. V. 38. N 4. P. 430–439. <https://doi.org/10.1023/B:TFCE.0000036973.95412.a3>].
- [7] Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. Арабиногалактан лиственницы — свойства и перспективы использования (Обзор) // Химия раст. сырья. 2003. № 1. С. 27–37.
- [8] Merce A. L. R., Landaluze J. S., Mangrich A. S., Szpoganicz B., Sierakowski M. R. Complexes of arabinogalactan of *Pereskia aculeata* and Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} and Ni^{2+} // Bioresour. Technol. 2001. V. 76. N 1. P. 29–37. [https://doi.org/10.1016/s0960-8524\(00\)00078-x](https://doi.org/10.1016/s0960-8524(00)00078-x)
- [9] Mucalo M. R., Bullen C. R., Manley-Harris M., McIntire T. M. Arabinogalactan from the Western larch tree: A New, purified and highly water-soluble polysaccharide-based protecting agent for maintaining precious metal nanoparticles in colloidal suspensions // J. Mater. Sci. 2002. V. 37. N 3. P. 493–504. <https://doi.org/10.1023/A:1013757221776>
- [10] Sato T. Rheology of suspensions // J. Coat. Technol. 1995. V. 67. N 847. P. 69–79.
- [11] Басов Н. И., Любартович В. А., Любартович С. А. Контроль качества полимерных материалов. Л.: Химия, 1990. С. 29–30, 39–40.

- [12] *Меньшутина Н. В., Мишина Ю. В., Алвес С. В.* Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. М.: БИНОМ, 2012. Т. 1. С. 60.
- [13] *Stoessel F.* Thermal safety of chemical processes: Risk assessment and process design. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008. P. 31–80. <https://doi.org/10.1002/9783527621606>
- [14] *Горбач П.* (ред.) Термостаты и охладители в технологических процессах. Конструкция, выбор, применение / Пер. с нем. 7-го изд. под ред. В. Г. Дувидзона. СПб: ЦОП «Профессия», 2012. С. 94–103 [Handbuch der Temperierung mittels flüssiger Medien. Hüthig Verlag: Regloplas AG, 2006. 243 p.].
- [15] *Брагинский Л. Н., Бегачев В. И., Барабаш В. М.* Перемешивание в жидких средах: Физические основы и инженерные методы расчета. Л.: Химия, 1984. С. 166–173.
- [16] *Барабаш В. М., Брагинский Л. Н., Козлова Е. Г.* Применение аппаратов с перемешивающими устройствами для перемешивания высококонцентрированных суспензий // Теорет. основы хим. технологии. 1990. Т. 24. № 1. С. 63–70.
-