



ТНП РФ



СТАТЬИ И КОММЕНТАРИИ.

Тематическое приложение

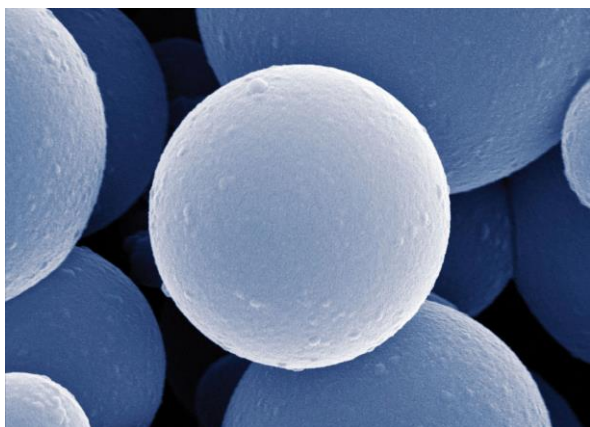
январь 2023

Перед Вами очередной выпуск тематического приложения к Бюллетеню Экспертно-аналитического центра Союза Нефтегазопромышленников России.

Текущий выпуск представляет из себя статью, в которой приведен анализ существующих способов инкапсулирования.

Материал опубликован в журнале «Бурение и нефть» №1, 2023 г.

Микрокапсулирование: обзор концепций, методов и перспектива использования в процессах нефтегазовой и химической отрасли



Максимов А.Л., Член-корр. РАН, д.х.н., директор ИНХС РАН им. Топчиева

С.В. Антонов, к.х.н., ФГБУН «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук», antonov@ips.ac.ru

Л.А. Алиева, Главный аналитик МЭАЦ СНГПР

А.В. Замрий, Генеральный директор МЭАЦ СНГПР, zav@sngpr.ru.com

Е.Д. Котикова, Старший аналитик МЭАЦ СНГПР

И.С. Кострубова, аналитик Межотраслевой экспертноаналитический центр Союза нефтегазопромышленников России

Н. П. Безруков, младший научный сотрудник «Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук»

А.Р. Хаматов, Аналитик МЭАЦ СНГПР

Аннотация

Микрокапсулирование - это защитная технология инкапсулирования твердых, жидких или газовых материалов в микрочастицы диаметром 1–1000 мкм, которая широко используется в областях медицины, косметики, пищевых продуктов, текстиля и современных материалов [1], [2]. Уникальное преимущество микрокапсулирования состоит в том, что материал ядра капсулы полностью покрыт и изолирован оболочкой от внешней среды. Данная статья посвящена обзору технологий микрокапсулирования жидких веществ и рассмотрению перспективных направлений их интегрирования в промышленные процессы, например, для решения проблем адресной доставки в труднодоступные зоны.



Введение

Термин «микрокапсулирование» появился в технической литературе в начале 60-х годов. С тех пор отмечается тенденция роста интереса к вопросам получения микрокапсул в областях медицины, сельского хозяйства, косметической промышленности. Об этом свидетельствуют многочисленные публикации по данной проблеме, как у нас, так и за рубежом [3], [4], [5]. Следует отметить, что использование методов инкапсуляции и их вариативность, позволяет сделать важный шаг в усовершенствовании как классических направлений применения, так и открытии новых путей использования в результате трансфера технологий в нашем случае - в область нефтегазохимии, переработки и добычи нефти.

Необходимость создания данного обзора аргументируется рядом причин, главной из которых является перспектива решение проблем и задач энергетического комплекса – а именно возможность упростить многостадийные процессы, повысить управляемость некоторых из них, за счет пролонгирования действия химических веществ, снижения токсичности используемых субстанций и придания им новые физические свойства – повышение механической прочности, изменение плотности и снижение летучести. Помимо этого, пройденный авторами путь может быть полезен для тех, кто занимается аналогичными задачами и разработками схожего направления.

Технология контролируемой доставки веществ представляет собой одну из передовых областей науки, которая может оказывать глобальное влияние на повышение эффективности процессов создавая новые возможности управления, применяя при этом междисциплинарный научный подход [6].

В настоящее время проекты, объединенные общим названием «Умные микроконтейнеры (УМК)», находятся в активной стадии практического и теоретического развития. Основой данной работы послужил процесс трансфера технологии микрокапсулирования в новые сферы применения, а предпринятый ряд шагов и обширность проводимых исследований послужили прочным фундаментом для написания текущей обзорной статьи.

Обзоры методов инкапсуляции

На сегодняшний день формирование полимерных оболочек осуществляется, физическими, химическими и физико-химическими методами, из них имеет ряд достоинств и недостатков [7], [8]. В статье выделены технологии, которые на наш взгляд, имеют наиболее широкий спектр применения при осуществлении научно-технической деятельности. Обзор каждой будет более подробно освещен далее.

1 Физические методы

Суть физических методов микрокапсулирования заключается в механическом нанесении материала оболочки на твердые или жидкие частицы капсулируемого вещества, а формирование оболочки зависит от фазового перехода жидкость - твердое тело. Физические методы включают в себя – дражирование, нанесение покрытий в кипящем слое,

метод вакуумного осаждения или гальванизации, распылительная сушка, коэкструзия и формирование капсул аппаратом Шерера. Технологии, представляющие наибольший интерес в рамках текущего исследования, освещены далее.

1.1 Распылительная сушка

Один из первых патентов на распылительную сушку был выдан в 1901 году немецкому изобретателю Штауфу, который распылял молоко форсунками в камере с теплым воздухом. Но настоящий прорыв произошел в США в 1913 году, когда американец Грей и датчанин Йенсен разработали форсуночную распылительную сушилку и начали производить и продавать промышленные сушильные установки.

Традиционно процесс распылительной сушки заключается в распылении раствора/дисперсии полимера с активным веществом в горячую сухую среду, например, нагретый воздух (Рис. 1). На выходе из распыляющего сопла поток раствора/ дисперсии дробится на мелкие капли, которые в результате быстрого испарения растворителя переходят в твердое (высушенное) состояние. Таким способом получают как микрочастицы с относительно равномерным распределением активного вещества по объему, так и микрочастицы типа «ядро-оболочка».

В первом случае распылительной сушке подвергают совместный раствор полимера и активного вещества в органическом растворителе, а во втором – дисперсию вещества, образующего ядро микрочастицы и нерастворимого в дисперсионной среде, в концентрированном растворе вещества, образующего оболочку [9].

Чтобы добиться высокой эффективности процесса и желаемого качества получаемого продукта, необходимо изначально оптимизировать параметры распылительной сушки. Основная сложность заключается в том, что подобранные рабочие значения установки являются актуальными строго в рамках одного состава веществ. Очевидно, что подбор оптимальных параметров напрямую зависит от характеристик материалов стенки/ядра и свойств подаваемой эмульсии, а эффективность процесса, в свою очередь, от подобранных значений, включая температуру воздуха на входе/выходе, влажность, скорость воздушного потока и тип распыления [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [11], [17].

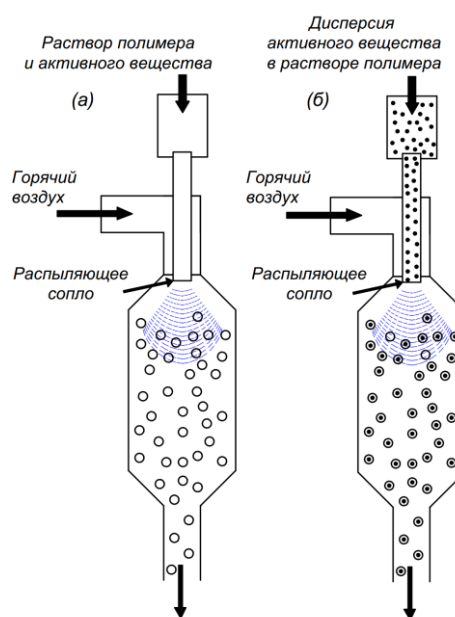


Рисунок 1 – Формирование микрочастиц из раствора (а) и из дисперсии (б)



Существует множество исследований, направленных на получение объектов для пищевой промышленности и медицины, где рабочими материалами выступают различные масла, белки и природные полимеры [18], [19], [9]. Очевидно, что трансфер данной технологии микрокапсулирования в мир нефтегазохимии и тонкого органического синтеза предполагает ее применение в агрессивных средах. Поэтому подход к выбору материалов осложняется ужесточением требований к химической, физической устойчивости и механической прочности. Помимо этого, сама технология распылительной сушки подразумевает растворимость полимера в доступном для текущей технологии сольвенте. [20]. В результате обзора данной технологии были сформулированы ее преимущества и недостатки.

Преимущества:

- Высокая производительность;
- Хорошая масштабируемость;
- Непрерывность процесса;
- Высокая степень инкапсуляции; толщина оболочки регулируется скоростью подачи дисперсии и концентрацией полимера в растворе;
- Получение, сушка и сепарация микрокапсул происходят в одном устройстве;
- Минимальная агломерация частиц;
- Сравнительно невысокая стоимость;
- Однородность размера полученных микрокапсул (малая полидисперсность);
- Возможность получения капсул малых размеров.

Недостатки:

- Возможность испарения летучего капсулируемого вещества (потери);
- Возможность разрушения термолабильных веществ или полимеризации под действием тепла
- Возможность разрушения эмульсии из-за нагрева.

Несмотря на недостатки метода, распылительная сушка нашла широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности, а именно при производстве сухого молока, какао, сахара, порошков злаковых культур, порошкообразных продуктов типа АФИ (активный фармацевтический ингредиент) и пр. Перспективы применения в области химической промышленности также имеют позитивную тенденцию. На сегодняшний день технологию активно используют при производстве удобрений [21], [22] лекарств [23] [24], [25] [26], аминокислот [27], катализаторов [28], а также полимеров [29], пластиков и пр. [30], [31], [32]. Также, за счет однородности размерного ряда данная технология может быть применена в труднодоступных зонах, например, в ремонтно-изоляционных работах и в рамках технологий методов увеличения нефтеотдачи.

1.2 Экструзия

Метод представляет собой параллельную/совместную экструзию (коэкструзию) материала ядра и материала оболочки [33]. Простая стационарная экструзия с использованием форсунок впервые была использована для изготовления капсул в 1950-х годах. В 1960-х годах было получено несколько патентов на использование оборудования с вращающимся отверстием и погружного сопла [34], [35], [36]. Процесс заключается в прокатке жидкого материала капсулируемого вещества и жидкого материала стенки капсулы через внутреннее и внешнее отверстие соответственно, образуя при это соэкструдированную композицию жидкое ядро/оболочка. По механизму работы классическую коэкструзию можно разделить на центрифужную и вибрационную.

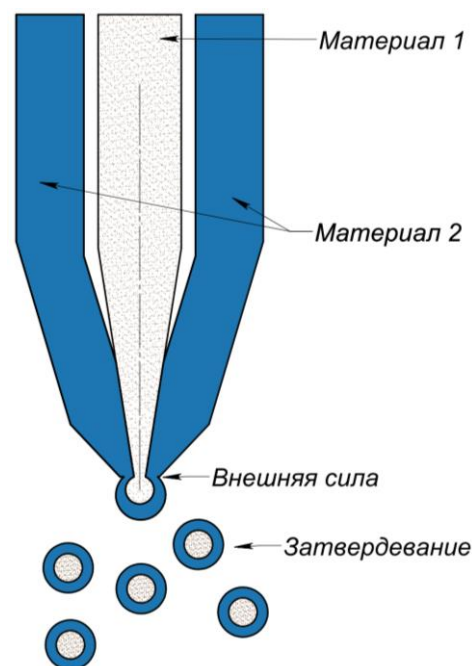


Рисунок 2 – Механизм работы классической экструзии

1.2.1 Центрифужная экструзия

Устройство, используемое в этой технике капсулирования [37], состоит из концентрической подающей трубки, через которую материал покрытия и материал сердцевины перекачиваются отдельно ко множеству сопел, установленных на другой поверхности устройства (Рис. 3). Все устройство прикреплено к вращающемуся валу и при вращении головки материал сердцевины и материал покрытия совместно экструдированы через концентрические отверстия сопел в виде жидкой «нити» сердцевины, покрытой материалом оболочки.

Под действием поверхностного натяжения материал оболочки покрывает и обволакивает материал ядра, тем самым обеспечивая инкапсуляцию, а центробежная сила толкает шток наружу, заставляя его разбиваться на крошечные частицы диаметром от 150 до 2000 микрометров [38], [39]. Подробно процесс и устройство центрифужной экструзии описано авторами статей [37], [40], [41], [42].

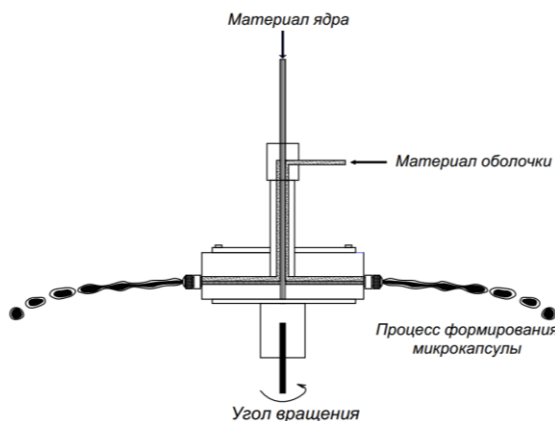


Рисунок 3 - Центробежное экструзионное устройство

<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Масштабируемость метода; – Высокая производительность (до 20 кг микрокапсул на одну фильеру в час); – Регулирование размера микрокапсул скоростью подачи экструдированных материалов и скоростью вращения барабана; – Простота конструкции оборудования. 	<p>Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Сложность подбора температурного режима, вызванная высокой температурой плавления материала оболочки микрокапсулы; – Ограниченность в выборе материалов; – Высокая полидисперсность; – Возможность возникновения сложностей с поиском и поставкой оборудования [43], [44], [45], [46].
---	---

1.2.2 Вибрационная экструзия

В целом метод и общее описание вибрационной экструзии аналогичны центрифужной. Главным отличием является наличие вибрирующего элемента над рабочей фильерой, через которую под давлением подаются материал оболочки и ядра, а образование капель происходит за счет вибрации и стряхивание экструдата, который в процессе свободного падения приобретает форму микрокапсулы (Рис. 4).

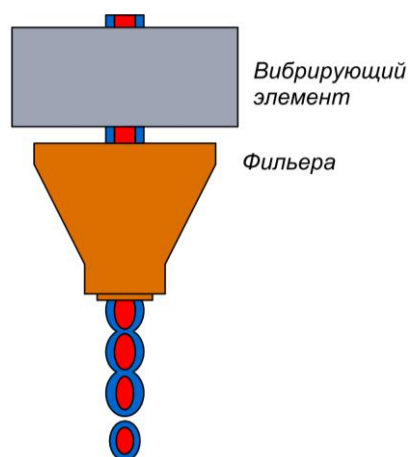


Рисунок 4 – Вибрационное экструзионное устройство

<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Высокая производительность; – Легкая масштабируемость; – Регулирование размера микрокапсул скоростью подачи экструдированных материалов. 	<p>Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Предполагаемые проблемы с достижением необходимого размера микрокапсул; – Сложность подбора температурного режима, вызванная высокой температурой плавления материала оболочки микрокапсулы; – Ограниченность в выборе материалов.
--	--

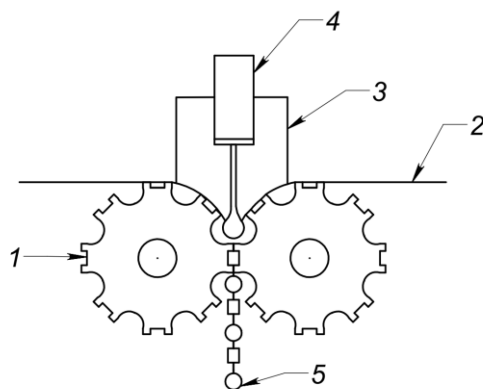
Капсулирование жидких веществ экструзией не имеет широкого применения. Экструзионные аппараты, например, такие как центробежные грануляторы, используются для производства гранулированного корма [47] (опилки, сено, солома, зерновые культуры) и топливных гранул, а также могут быть использованы в производстве минеральных удобрений [48], химической [49], медицинской [50], металлургической промышленности и при гранулировании шлаков [51]. Перспектива использования экструзионного метода также



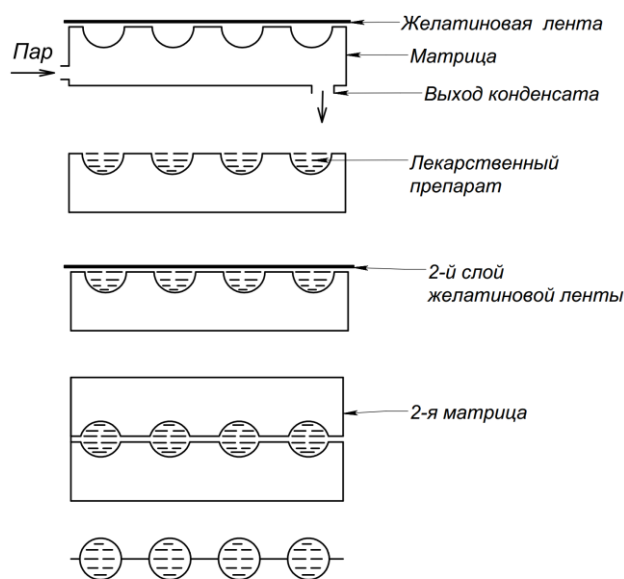
актуальна по направлениям, где нет серьезных требований к размеру частиц, например, при бурении (БУР).

1.3 Формирование капсул аппаратом Шерера

Первоначально данный метод был описан Робертом Шерером в 1935 году [52] на примере использования желатина и включал в себя поэтапный процесс формирования капсул из двух листов или пленок желатина с использованием распределителя с гравитационной подачей. На сегодняшний день технология по-прежнему заключается в помещении полимерных лент на предварительно разогретые металлические валки, имеющие матрицу в форме половин капсул. При попадании на валки лист начинает плавиться и приобретать форму матрицы, а в получившееся при этом углубление подается материал ядра капсулы, после чего первый лист наштамповывается вторым. Сегодня большинство аппаратов Шерера включают в себя не только прессующую часть, но и производство лент, используемых в качестве оболочки капсул (Рис. 5). В теоретических источниках указано, что подобные аппараты имеют производительность до 76000 капсул/час, что является существенным плюсом технологии [53], [54], [55]. Конструкция аппарата Шерера показана на Рис. 5.



- 1 - барабаны с матрицами
- 2 - полимерная лента (материал оболочки)
- 3 - клиновидное устройство
- 4 - дозатор материала ядра капсулы
- 5 - готовая микрокапсула



(А)

(Б)

Рисунок 5 – Аппарат Шерера: упрощенный вид (А); процесс получения капсул методом прессования (Б)

Ввиду особенностей процесса (матричный метод) капсулы, полученные данным методом, имеют горизонтальный шов (Рис. 5) [56]. Подобные устройства также подробно описаны в патентах [57], [52], [58] [59], [60], [61].

Главным ограничивающим фактором применения текущей технологии в изучаемом авторами направлении является температурные барьеры, так как изначально аппарат Шерера нацелен на пищевую промышленность, где отсутствует необходимость нагрева лент до высоких температур. Но воспринимать это как ограничение – ошибочно, в нашем понимании - это очередная задача, требующая решения путем подбора соответствующего нагревательного модуля.

<i>Преимущества:</i>	<i>Недостатки:</i>
– Возможность варьировать материал пленки;	– Необходимость удаления облоя (отходов, нуждающихся в утилизации);
– Высокая производительность;	– Ограничение размерного ряда;
– Возможность регулирования разных параметров: толщина стенки, материалы, производительность, диапазон размеров;	– Многостадийность процесса: предварительное изготовление пленок, несколько стадий сушки (для желатина).
– Возможность использование лент из композиционного материала;	
– Возможность создания многокомпонентных капсул;	
– Стабильность размера, формы и объема наполнителя.	



Описываемый метод нашел широкое применение в области медицины и химико-фармацевтической промышленности, в частности для создания средств для перорального введения лекарств в форме капсул [62]. Помимо этого, технологию формирования подобных структур методом Шерера активно используют для производства моющих капсул для стирки [63], шариков для пейнтбола [64] и для упаковки чего-либо в полимерные материалы [59], [60], [61]. Главным вопросом к производителям остается возможность производства матриц необходимого диаметра.

Перспективность применения данной технологии состоит в возможности изготовления многокомпонентных контейнеров, а также в работе с композиционными материалами. Данный метод может быть использован при создании микрокапсул для работы в агрессивных средах (высокие температуры, давления), а именно при борьбе с коррозией оборудования, разрушением его целостности; при управлении процессом полимеризации; при необходимости создания многокомпонентной рецептуры (бинарных растворов) и их управляемого смешивания; при обработке призабойной зоны скважины и в методах увеличения нефтеотдачи.

2 Химические методы

Химические методы микрокапсулирования основаны на образовании защитных покрытий вокруг ядра капсулы в результате полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов. Процесс протекает в жидкой среде, начальной стадией является получение эмульсии или суспензии. При капсулировании жидких веществ методом поликонденсации один из мономеров растворяют в фазе капсулируемого вещества, а для получения менее проницаемых оболочек в состав мономеров вводят сшивающие агенты [65], [66], [67]. Химические методы включают в себя межфазную полимеризацию, полимеризацию *in-situ*, сшивку (прошивка-затвердевание [68], [69]) и золь-гель инкапсуляцию [70], [71], [72], [73], [74]. В рамках текущего исследования наибольший интерес представляют межфазная полимеризация и полимеризация *in-situ*.

2.1 Полимеризация *in situ*

Процесс *in-situ* один из первых методов получения нано- и микрокапсул, предложенный в 1981 году, который и на сегодняшний день является наиболее важным химическим методом, используемым для микрокапсулирования [75]. Технология задействует такие процессы, как эмульсионная, суспензионная, осажденная или дисперсионная полимеризация и межфазная поликонденсация [76], [77]. В таких процессах микрокапсулирования прямая полимеризация осуществляется на поверхности твердой частицы или капли, в результате реакция протекает на границе раздела жидкость-жидкость, твердое тело-жидкость, жидкость-газ или твердое тело-газ с образованием защитных оболочек [78].

Отличительной особенностью полимеризации *in-situ* является то, что в материал ядра не входят реагенты, то есть вся полимеризация происходит в непрерывной фазе, а не на

обеих сторонах границы раздела между непрерывной фазой и материалом ядра (как в методе межфазной полимеризации). Несмотря на то, что данный метод является наиболее простым и примитивным, существуют его различные модификации. Так, образование эмульсий может быть ускорено действием ультразвука. Емкость, в которой протекает процесс диспергирования помещается в ультразвуковую ванну или другой ультразвуковой диспергатор.

Разновидностью in-situ может быть капельный метод получения желатиновых капсул. Разница заключается лишь в том, что капсулы образуются поодиночке путем постепенного добавления одного вещества в другое. При этом капельный метод может быть, как ручным (с помощью шприцов, игл), так и автоматическим промышленным (с помощью специальной аппаратуры). При закреплении ручного оборудования на высоте возможно ускорить и упорядочить обрыв капли действием разности приложенных потенциалов (Рис. 6, а), высокочастотных колебаний (Рис. 6, б), вращающихся дисков разных конструкций (Рис. 6, в, г) и другими способами [79].

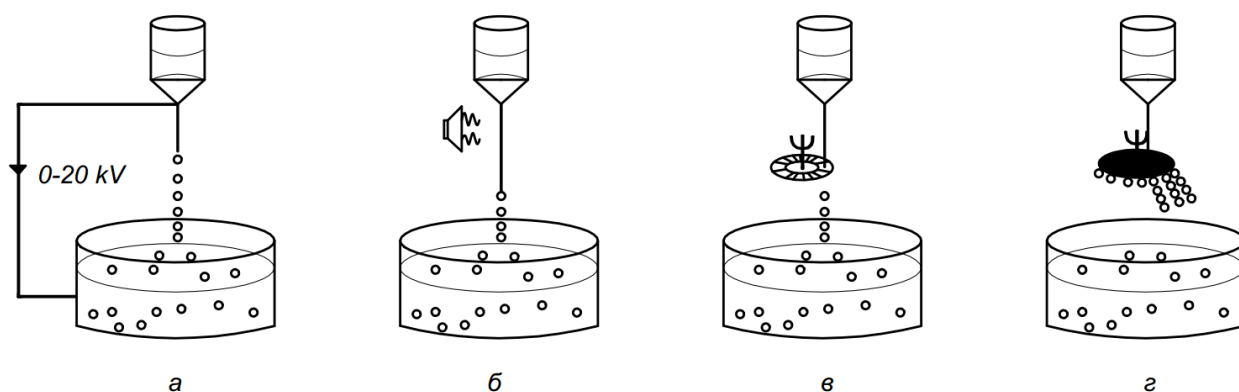


Рисунок 6 – Пример капельной установки: а — обрыв капли за счет разности приложенных потенциалов; б — обрыв капли за счет высоко частотных колебаний; в, г — обрыв капли за счет вращающихся дисков разных конструкций

Более автоматический промышленный вариант капельного метода выполняется на аппаратах следующего типа (Рис. 7).

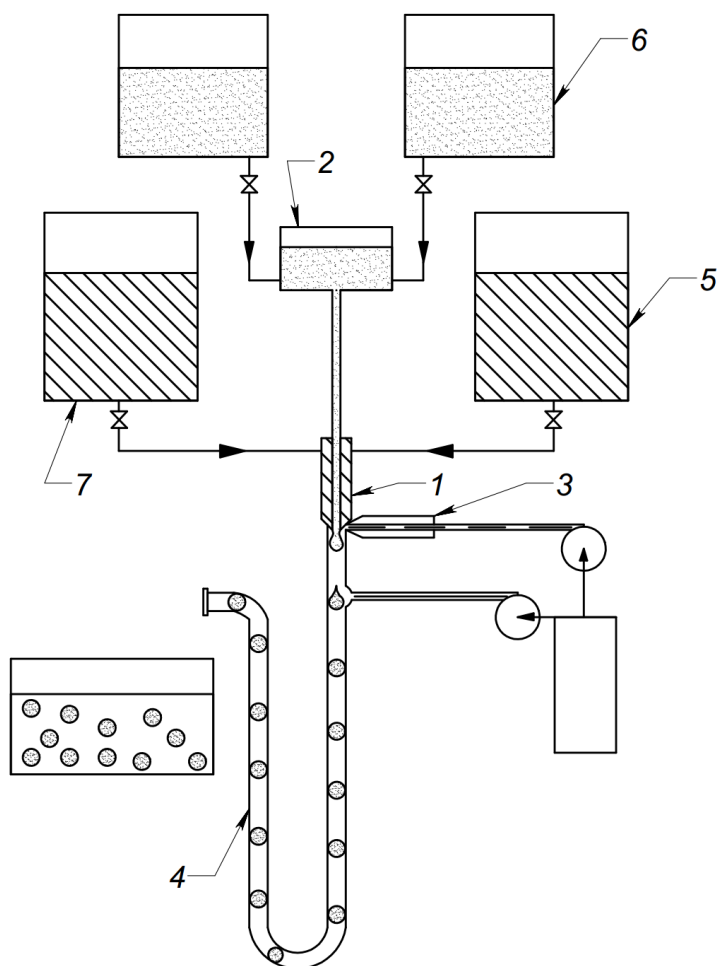


Рисунок 7 – Принципиальное устройство промышленного аппарата получения бесшовных капсул капельным методом. 1- жиклерный узел 2 - дозирующее устройство 3 - пульсатор 4 - охладитель 5 - расплавленная желатиновая масса 6 - лекарственное вещество

<i>Преимущества:</i>	<i>Недостатки:</i>
<ul style="list-style-type: none"> – Простота процесса; – Мягкие условия проведения процесса. 	<ul style="list-style-type: none"> – Подходит только для легкотекучих жидкостей и неводных наполнителей; – Плотность и вязкость содержимого должны быть близким к маслу; – Нестабильность форм и размеров полученной продукции; – Низкая скорость процесса.

Данный метод используется в биотехнологии [80], [81], [82], для производства лекарственных веществ [83], [84] наиболее известными являются микрокапсулирование масел [85]. В пищевой промышленности, например, использование в молекулярной кухне, для производства блюд с консистенцией подобной икре [86]. Несмотря на то, что технология позволяет получать капсулы необходимого диаметра, в рамках промышленного использования она является неэффективной, ввиду непостоянства размеров, формы полученных капсул и низкой скорости процесса.



2.2 Метод межфазной полимеризации

«Межфазная полимеризация» или «межфазная поликонденсация» была впервые открыта Эмерсоном Л. Виттбекером и Полом У. Морганом в 1959 году как альтернатива типично высокотемпературной методике полимеризации в расплаве при низком давлении.

В качестве основных методов межфазной полимеризации можно выделить работу с 3-мя системами: жидкость-твердое тело, жидкость-жидкость или жидкость-в-жидкость (эмульсии), мономеры могут содержать как одну, так и обе жидкие фазы. Более редкими вариантами использования являются системы жидкость-газ, твердое тело-газ и твердое тело-твердое тело. На границе раздела жидкость-твердое тело полимеризация начинается на поверхности твердой частицы. В жидких системах процесс зависит от того, в какой из фаз находится пленкообразующее вещество. На границе жидкость-жидкость с мономером, растворенным в одной фазе, полимеризация происходит только на одной стороне границы, тогда как на границе раздела жидкость-жидкость с мономером, растворенным в обеих фазах, полимеризация происходит с обеих сторон [87], [88]. Большинство межфазных полимеризаций синтезируется на пористой подложке, чтобы обеспечить дополнительную механическую прочность, позволяющую использовать тонкие нанопленки в промышленных целях. В этом случае хороший носитель будет состоять из пор размером от 1 до 100 нм [89].

Технология имеет аналогичные сферу применения, достоинства и недостатки, как и в методе *in-situ*, к последним можно добавить неравновесность процесса, что усложняет управление и влияет на ход протекания реакции [90]. Если бы не сложности при масштабировании технологий их применение имеет место в процессах, где не принципиален размер и форма капсул, например, при БУР (борьба с поглощением бурового раствора).

3 Физико-химические методы

Физико-химические методы микрокапсулирования основаны на фазовом разделении в системе жидкость-жидкость. Помимо своего разнообразия они отличаются простотой аппаратного оформления, высокой производительностью, возможностью заключать в оболочку лекарственные вещества в любом агрегатном состоянии (твердое вещество, жидкость, газ). Эти методы позволяют получать микрокапсулы широкой размерной сетки с различными физико-химическими параметрами (толщина, пористость, эластичность, растворимость и др.). Основные физико-химические методы это: коацервация [91], [92], [93], [94], [95] [96], [97]; упаривание летучего растворителя [98] [99], [100], [101], [102], [103], [104]; ионотропное гелеобразование [105], [106], [107], [108], [109]; последовательная адсорбция [110], [111], [112]; экстракционное замещение [113]; осаждение «нерастворителем» (использование осадителя) [114], [115], [116], [117], [118] и охлаждение расплавов [119], [120]. Практически все перечисленные методы, ввиду своих особенностей, целесообразно применять исключительно в пищевой промышленности и в области медицины, поэтому для ознакомления с ними можно обратиться к указанным источникам. В рамках текущего исследования (для капсулирования жидкости) наибольший интерес представляют методы, в

основе которых используют осаждение в нерастворителе и охлаждение расплавов. Последний, в свою очередь, не нашел широкого применения в промышленности ввиду большого количества ограничений.

3.1 Отверждение расплавов (охлаждение распылением)

Механизм образования капсул методом отверждения расплавов основан на смачивании частиц вещества (фазы расплава материала оболочки) в жидкой или газовой среде, образующей систему «физического осадителя» для используемого пленкообразующего материала (результат резкого перепада температуры).

Один из способов, основанный на данном механизме, описан в статье [121]. Вариант технологической реализации, представляющий интерес в рамках текущего исследования (на базе описываемого ранее механизма отверждения), это охлаждение распылением. Процесс во многом похож на распылительную сушку, основное отличие которого заключается в зоне образования частиц: они образуются в результате охлаждения и затвердевания капель, а не испарения растворителя [122]. Для инкапсуляции активный ингредиент диспергируют в жидком матричном материале перед распылением. После распыления и охлаждения матрица затвердевает вокруг диспергированного активного вещества с образованием микросферы или многоядерной микрокапсулы [123]. Примеры обычных матричных материалов включают воски, жиры, липиды или желирующие гидроколлоиды. Иллюстрация всего процесса показана на рисунке 9.

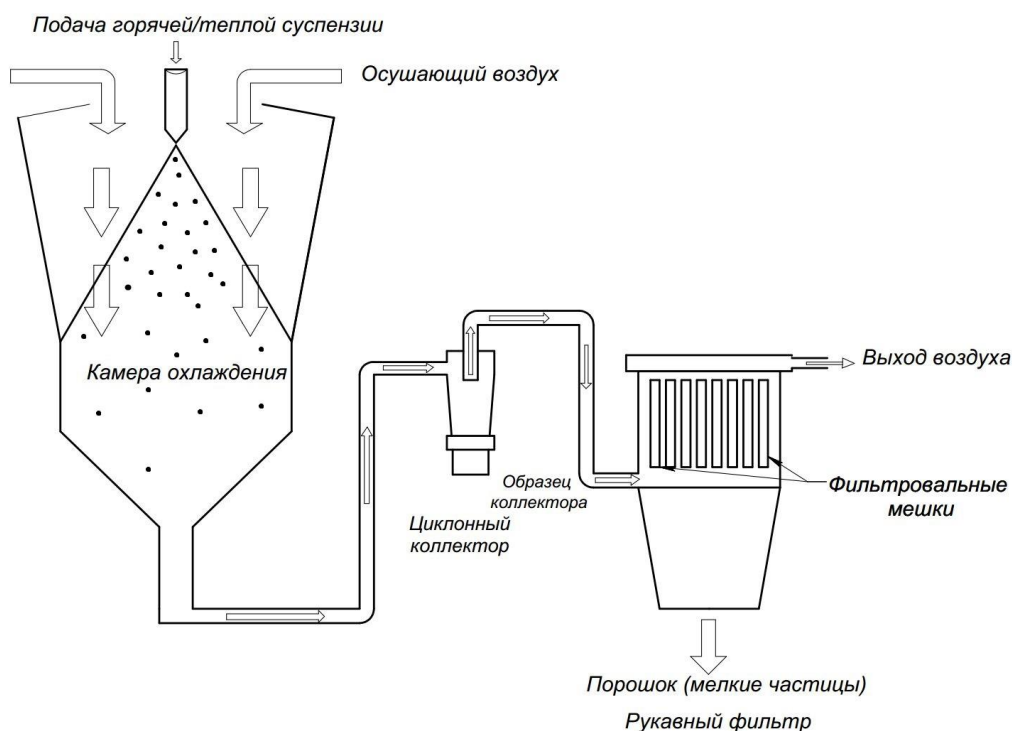


Рисунок 9 – Схема процесса охлаждения распылением [121].

В любом из возможных способов или технологий распылительного охлаждения тремя основными и общими принципами являются диспергирование активного ингредиента в матричном материале, распыление суспензии и отверждение матричного материала [124]. Как было сказано ранее, метод не нашел широкого применения в промышленности ввиду



большого количества ограничений и требований, тем не менее он по-прежнему представляет интерес для текущего направления.

<i>Преимущества:</i>	<i>Недостатки:</i>
<ul style="list-style-type: none">– Высокая производительность;– Масштабируемость;– Подходит для применения веществ, чувствительных к высокой температуре;– Низкая пожароопасность (подходит для использования различных органических растворителей).	<ul style="list-style-type: none">– Возможность испарения летучего капсулируемого вещества (потери);– Может потребоваться досушивание;– Энергозатратный и довольно дорогой метод;– Есть риск нарушения герметичности микрокапсул из-за перфорации кристаллами замёрзшего растворителя [125], [126].

Технологию лиофильного распыления успешно используют при синтезе лиофильных лекарственных препаратов, например, при производстве белковых порошков содержащих рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу (рч-ДНА) и моноклональные антитела против IgG (МКАТ анти-IgG) для ингаляции в виде сухих порошков [127], [128], а так же в пищевой промышленности при капсулировании биоактивных ингредиентов [129], [130], [131],

3.2 Осаждение нерастворителем

Суть метода осаждения нерастворителем заключается в приготовлении раствора или дисперсии капсулируемого вещества в растворе пленкообразователя (водном, спиртовом, на органических растворителях), который затем в виде тонкой струи или капель подается в емкость с несмешивающейся жидкостью – осадителем [132], [66]. Попадающий в жидкость раствор (дисперсия) диспергируется на мелкие капли, которые затем затвердевают за счет образования твёрдого осадка в растворе в процессе химической реакции [133].

<i>Преимущества:</i>	<i>Недостатки:</i>
<ul style="list-style-type: none">– Простота аппаратуры;– Невысокая стоимость.	<ul style="list-style-type: none">– Многостадийность технологического процесса;– Низкая производительность;– Возможные трудности при масштабировании;– Высокая полидисперсность;– Высокая чувствительность дисперсий к внешним воздействиям (риск коалесценции или преципитации/обращения фаз), [67].

Применение осадительной технологии подробно описано в патенте [134]. Областью применения также является фармацевтическая промышленность, в качестве капсулированного вещества выступает препарат группы цефалоспоринов, осадители – карбинол и хлороформ. Выход микрокапсул составляет более 90%. Описание использования метода осаждения в нерастворителе также представлены в, [135], [136], [66].



Вывод

Перечисленные методы капсулирования дают достаточно широкий спектр технологий, который с учетом их разнообразия, преимуществ и недостатков позволяют охватывать огромную вариативность в сфере применения и решения различных технологических задач.

Ценность текущей работы обусловлена актуальными положительными результатами, полученными в ходе работы большой кооперации академической и университетской науки. Очевидно, что помимо лабораторных и научных исследований необходимо уделить внимание конструкторским вопросам по созданию соответствующего оборудования. Таким образом, успех и применение технологии в химической и нефтегазовой отрасли во многом зависит от возможности масштабирования операций и разработки простых и экономичных процессов для использования в промышленных масштабах.

Глобальной задачей проекта является повышение эффективности химических процессов нефтегазовой отрасли за счет увеличения их управляемости. Отдельно следует отметить уникальность предлагаемых решений в отношении широкого спектра применения. На сегодняшний день в рамках проекта УМК активно ведутся работы по внедрению научного принципа в зону добычи (БУР, МУН, РИР), нефтегазопереработки, в процессы облагораживания (очистка сырья и продуктов от нежелательных примесей), а также в технологии органического синтеза и полимеризации.

Не существует единого решения или способа для того, чтобы охватить текущие направления, так как применение методов в новых средах каждый раз ставит новую задачу. Тем не менее улучшение отдельных аспектов локально, может оказать существенное влияние на характеристики процесса в целом, особенно в рамках работы с колоссальными объемами.



Литература

- [1] E. Campos, J. Branquinho, A. Carreira, A. Carvalho, P. Coimbra, P. Ferreira и M. Gil, «Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications.,» *European Polymer Journal*, 49 (8), 2005-2021., 2013.
- [2] R. Dubey, T. C. Shami и K. U. Rao, «Microencapsulation technology and applications,» *Defence Science Journal*, т. 59, № 1, pp. 82-95, 2009.
- [3] M. Hu, J. Guo, Y. Yu, L. Cao и Y. Xu, «Research Advances of Microencapsulation and Its Prospects in the Petroleum Industry,» *Materials*, т. 10, № 4, p. 369, 2017.
- [4] M. Orlov, «Materials Microencapsulation Applications in Oil Drilling and Production,» *Journal of Physics Conference Series*, т. 1, p. 1942, 2021.
- [5] D. A. McIlroy, B. J. Blaiszik, M. M. Caruso, S. R. White, J. S. Moore и N. R. Sottos, «Microencapsulation of a Reactive Liquid-Phase Amine for Self-Healing Epoxy Composites,» *Macromolecules*, т. 43, № 4, pp. 1855-1859, 2010.
- [6] «А. В. Замрий и Н. В. Викторова, «Умные микроконтейнеры,» Нефтегазовая вертикаль, pp. 27-31, 2019.»
- [7] N. V. N. Jyothi, P. M. Prasanna, S. N. Sakarkar, K. S. Prabha, P. S. Ramaiah и G. Y. Srawan, «Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency,» *Journal*, pp. 187-197, 2010.
- [8] F. Fu и L. Hu, «Temperature sensitive colourchanged composites,» *Advanced High Strength Natural Fibre Composites in Construction*, т. 15, pp. 406-423, 2017.
- [9] С. А. Кедик, М. Д. Сапельников, А. В. Панов, В. В. Суслов и Е. С. Жаворонок, «Получение полимерных микрочастиц с биологически активными веществами методом распылительной сушки (обзор литературы),» *Вестник ВГУ: Химия. Биология. Фармация*, т. 2, pp. 28-32, 2014.
- [10] A. M. Vakry, S. Abbas, B. Ali, H. Majeed, Y. M. Abouelwafa, A. Mousa и L. Liang, «Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits,» *Techniques, and Applications. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, т. 15, pp. 143-182, 2016.
- [11] A. Gharsallaoui, G. Roudaut, O. Chambin, V. A и R. Saurel, «Applications of Spray-Drying in Microencapsulation of Food Ingredients: An Overview,» *Food Res. Int.*, т. 40, pp. 1107-1121, 2007.
- [12] V. T. Šaponjac, J. Čanadanović-Brunet, G. Četković, M. Jakišić, S. Djilas, J. Vulić и S. Stajčić, «Encapsulation of Beetroot Pomace Extract: RSM Optimization, Storage and Gastrointestinal Stability.,» *Molecules*, т. 21, p. 584, 2016.
- [13] S. K. Sosnik A., «Advantages and Challenges of the Spray-Drying Technology for the Production of Pure Drug Particles and Drug-Loaded Polymeric Carriers.,» *Adv. Colloid Interface Sci.*, № 223, pp. 40-54, 2015.
- [14] «Распылительная спрей сушка (с центробежным атомайзером или форсунками), серии «РСС»,» [В Интернете]. Available: <http://elliron.ru> [Дата обращения: 25 10 2021].
- [15] «Sprühtrocknung - Spray drying,» Wikipedia, [В Интернете]. Available: https://wiki2.wiki/wiki/Spray_drying.
- [16] J. A. Pellicer, «Optimization of the Microencapsulation of Synthetic Strawberry Flavour with Different Blends of Encapsulating Agents Using Spray Drying.,» *Powder Technol.*, № 338, pp. 591-



- 598, 2018.
- [17] B. Başıyigit, H. Sağlam, Ş. Kandemir, A. Karaaslan и M. Karaaslan, «Microencapsulation of Sour Cherry Oil by Spray Drying: Evaluation of Physical Morphology, Thermal Properties, Storage Stability, and Antimicrobial Activity.,» *Powder Technol.*, № 364, pp. 654-663, 2020.
- [18] T. A. Comunian, «Echium oil with oxidative stability increased by emulsion preparation in the presence of the phenolic compound sinapic acid followed by dehydration by spray and freeze drying processes,» *J Food Sci Technol*, т. 56, № 3, pp. 1155-1164, 2019.
- [19] M. Wittner, H. P. Karbstein и V. Gaukel, «Spray drying of high viscous food concentrates: Investigations on the applicability of an Air-Core-Liquid-Ring (ACLR) nozzle for liquid atomization,» *International Drying Symposium*, pp. 1221-1228, 2018.
- [20] N. Mys, R. V. D. Sande, A. Verberckmoes и L. Cardon, «Processing of Polysulfone to Free Flowing Powder by Mechanical Milling and Spray Drying Techniques for Use in Selective Laser Sintering,» [В Интернете]. Available: <https://www.mdpi.com/2073-4360/8/4/150/htm>.
- [21] D. Franca, A. F. Medina, L. L. Messa и C. F. R. Faez, «Chitosan spray-dried microcapsule and microsphere as fertilizer host for swellable – controlled release materials,» *Carbohydrate Polymers*, т. 196, pp. 47-55, 2018.
- [22] J. J. Blouin, «Spray dried water dispersible fertilizer». US Патент 5435822A, 25 July 1995.
- [23] С. А. Кедик, М. Д. Сапельников, А. В. Панов, В. В. Суслов и Е. С. Жаворонок, «Получение полимерных микрочастиц с биологически активными веществами методом распылительной сушки,» *ВЕСТНИК ВГУ, СЕРИЯ: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ*, № 2, pp. 28-32, 2014.
- [24] М. Г. Гордиенко, Т. Н. Сомов, Ю. С. Юсупова, Н. И. Чупикова и Н. В. Меньшутина, «Получение микрочастиц из биodeградируемых природных и синтетических полимеров для применения в области регенеративной медицины,» *Тонкие*, т. 10, № 5, pp. 50-56, 2015.
- [25] Ю. В. Маковская, А. О. Касимова, М. Г. Гордиенко и Н. В. Меньшутина, «Исследование и оптимизация процесса инкапсулирования лекарственного вещества в полимерную оболочку в аппарате псевдооживленного слоя,» *Вестник МИТХТ*, т. 5, № 1, pp. 93-97, 2010.
- [26] Л. Г. ГОЛУБЕВ, Б. С. САЖИН и Е. Р. ВАЛАШЕК, *Сушка в химико-фармацевтической промышленности*, М.: «Медицина», 1978.
- [27] H. Mok, «Water-free microencapsulation of proteins within PLGA microparticles by spray drying using PEG-assisted protein solubilization technique in organic solvent,» *European J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, т. 70, pp. 137-144, 2008.
- [28] T. Shoinkhorova, A. Dikhtiarenko, A. Ramirez, A. D. Chowdhury, M. Caglayan, J. Vittenet, A. Bendjeriou-Sedjerari, O. S. Ali, I. Morales-Osorio, W. Xu и J. Gascon, «Shaping of ZSM-5-Based Catalysts via Spray Drying: Effect on Methanol-to-Olefins Performance,» *Applied Materials & Interfaces*, т. 47, № 11, p. 44133–44143, 2019.
- [29] S. N. Grigoriev, T. N. Soe, A. Malakhinsky, I. Makhadilov, V. Romanov и E. Kuznetsova, «Granulation of Silicon Nitride Powders by Spray Drying: A Review,» *Materials*, т. 15, p. 23, 2022.
- [30] H. H. Tantawy, L. S. Cardozo и A.-B. G. PATTON, «Spray-drying process». US Патент 20130320575A1, 5 Декабрь 2014.
- [31] T. P. R. Santos, C. M. L. Franco, I. MottinDemiate, E. L. G. Xue-HongLi, Jay-linJane и M. Leonel, «Spray-drying and extrusion processes: Effects on morphology and physicochemical characteristics of



- starches isolated from Peruvian carrot and cassava,» *International Journal of Biological Macromolecules*, т. 118, pp. 1346-1353, 2018.
- [32] L. S. C. Wan, P. W. S. Heng и С. G. H. Chia, «Plasticizers and their effects on microencapsulation process by spray-drying in an aqueous system,» *Journal of Microencapsulation*, т. 9, № 1, pp. 53-62, 2008.
- [33] «Nussinovitch A, editor. Liquid-core beads and their applications in food, biotechnology, and other fields. Polymer macro- and micro-gel beads: Fundamentals and applications. Springer-Verlag New York: Springer, 2010:163–189.».
- [34] Somerville и J. G. R, «Encapsulating apparatus». US Патент 3015128, 02 01 1960.
- [35] Somerville и J. G. R, «Encapsulating method and apparatus». United States Патент 3310612A, 21 03 1967.
- [36] G. R. Somerville, «Method for mass producing small spherical particles». United States Патент 3389194A, 18 06 1968.
- [37] W. Schlameus, «Centrifugal Extrusion Encapsulation,» *American Chemical Society*, p. 8, 24 March 1995.
- [38] W. Harlowe, Southwest Research Institute, San Antonio, Tex.: Private Communication, 1988.
- [39] R. Lyle, D. J. Mangold и W. W. Harlowe, The making microencapsules., San Antonio, Tex.: Technol. Today, Southwest Research Institute., 1984.
- [40] J. Dziezak, «Food Technology,» April 1988.
- [41] S. Hagenbart, «Food Product Design,» April 1993.
- [42] «PHARMACEUTICAL EXTRUSION,» LEISTRITZ, [В Интернете]. Available: http://www.itc-equip.com/img/file/pharma_prospekt_gb_2016.pdf.
- [43] S. C. Chew и K. L. Nyam, «Microencapsulation of kenaf seed oil by co-extrusion technology,» т. 143, pp. 43-50, 2016.
- [44] «Khor C. M. et al. Hot-melt extrusion microencapsulation of quercetin for taste-masking //Journal of microencapsulation. – 2017. – Т. 34. – №. 1. – С. 29-37.,» [В Интернете].
- [45] «Harrington J., Schaefer M. Extrusion-based microencapsulation for the food industry //Microencapsulation in the Food Industry. – Academic Press, 2014. – С. 81-84.,» [В Интернете].
- [46] «Seth D., Mishra H. N., Deka S. C. Effect of microencapsulation using extrusion technique on viability of bacterial cells during spray drying of sweetened yoghurt //International journal of biological macromolecules. – 2017. – Т. 103. – С. 802-807.,» [В Интернете].
- [47] З. В. Валерьевич, «Способ изготовления кормов путем экструзии биологических и сельскохозяйственных отходов». RU Патент 2 667 161 С1, 17 Сентябрь 2018.
- [48] П. В. Сковородников и М. В. Черепанова, «Способы гранулирования органо-минеральных удобрений,» *ВЕСТНИК ПНИПУ*, № 3, pp. 117-126, 2017.
- [49] Г. П. Щетинин, Д. В. Шипицын и В. А. Левицкий, «Способ гранулирования дисперсного углеродного материала». RU Патент 2465958С1, 10 Ноябрь 2012.



- [50] Y. Yang, N. Zheng, X. Wang, R. Ivone, W. Shan и J. Shen, «Rapid Preparation of Spherical Granules via the Melt Centrifugal Atomization Technique», *Pharmaceutics*, т. 11, № 5, р. 198, 2019.
- [51] Q. Chang, L. Xianwang, H. Ni, Z. Wenyuan, C. Pan и H. Shengde, «Modeling on Dry Centrifugal Granulation Process of Molten Blast Furnace Slag», *Isij International*, т. 55, № 7, pp. 1361-1366, 2015.
- [52] R. P. Scherer, «Apparatus for forming and filling capsules». United States Патент US2288327A, 08 10 1935.
- [53] <http://900igr.net/kartinka/meditsina/tverdye-lekarstvennyye-formy-96764/metod-shtampovki-rotatsionno-matrichnyj-promyshlennyye-mzhk-32.html>. [В Интернете].
- [54] A. Devay, «The theory and practice of pharmaceutical technology», *University of Pecs*, 2013.
- [55] N. S. Stroud, «Encapsulation apparatus and process». Патент US 5735105, 1998.
- [56] Ф. Баранов, «Медицинские капсулы микрокапсулы», 2014. [В Интернете]. Available: <http://www.myshared.ru/slide/643265>. . [Дата обращения: 02 06 2021].
- [57] П. Беке, С. Бернетт и Н. Страуд, «Apparatus and method for manufacturing encapsulated products». Патент AU2002343580B2, 02 11 2001.
- [58] N. S. Stroud и D. J. Walker, «Encapsulation apparatus and process». Патент WO 94/13249, 23 6 1994.
- [59] R. E. Moule, «Capsule making machine and method». United States Патент US2549327A, 11 09 1948.
- [60] E. Brocker и A. Peter, «Method and device for producing soft capsules». WIPO (PCT) Патент WO2010108948A1, 26 03 2010.
- [61] C. S. Altamar, O. Torres и B. Teran, «Method and device for producing soft capsules». WIPO (PCT) Патент WO2012010980A2, 19 07 2010.
- [62] G. A. Schurig, B. Bezaire, M. Ratko, L. A. Baker и R. Mikalian, «Apparatus and methods for forming patterned soft gelatin capsules». EP Патент 0653979B1, 16 April 1997.
- [63] FOSHAN POLYVA MATERIALS CO., LTD, 2018. [В Интернете]. Available: <https://www.polyva-pvafilm.com/how-does-laundry-detergent-pods-packaging-machine-producing-pods>. [Дата обращения: 23 September 2022].
- [64] «Sainty International Group (SaintyCo)», [В Интернете]. Available: <https://www.saintyco.com/>. [Дата обращения: 23 September 2022].
- [65] «Suganya V., Anuradha V. Microencapsulation and nanoencapsulation: a review //Int. J. Pharm. Clin. Res. – 2017. – Т. 9. – №. 3. – С. 233-239.».
- [66] «Солодовник В. Д. Микрокапсулирование. – 1980.».
- [67] В. И. Чуешов, Е. В. Гладух и И. В. Сайко, «Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: перевод с укр.: в 2 ч //Винница: Новая Книга.-2014-160 с. – 2014».
- [68] «Ongmayeb, G. (2008). Formation de capsules par réticulation interfaciale. Genie des procédés. Nantes: université de Nantes, faculté des sciences et techniques».



- [69] «Poncelet*, C. Perignon and G. Ongmayeb, INTERFACIAL POLYMERIZATION VERSUS, Nantes France, March 2013».
- [70] S. K. Ghosh, «Functional Coatings: By Polymer Microencapsulation.» *Weinheim: Wiley VCH*, 2006.
- [71] A. Jamekhorshid, S. M. Sadrameli и M. Farid, «A review of microencapsulation methods of phase change materials (PCMs) as a thermal energy storage (TES) medium,» *Renew Sustain Energy Rev.*, т. 31, pp. 531-542, 2014.
- [72] H. Zhang, A. Balram, H. Tiznobaik, D. Shin и S. Santhanagopalan, «Microencapsulation of molten salt in stable silica shell via a water-limited sol-gel process for high temperature thermal energy storage.» *Appl Therm Eng.*, т. 136, pp. 268-274, 2018.
- [73] M. D. Romero-Sanchez, R.-R. Piticescu, A. M. Motoc, F. Aran-Ais и A. I. Tudor, «Green chemistry solutions for sol-gel micro-encapsulation of phase change materials for high-temperature thermal energy storage.» *Manuf Rev.*, т. 5, № 8, pp. 1-10, 2018.
- [74] X. Wu, M. Fan, S. Cui, G. Tan и X. Shen, «Novel Na₂SO₄@SiO₂ phase change material with core-shell structures for high temperature thermal storage,» *Sol Energy Mater Sol Cells*, т. 178, pp. 280-288, 2018.
- [75] R. Gurny, «Development of biodegradable and injectable latices for controlled release of potent drugs,» *Drug development and industrial pharmacy*, т. 7, pp. 1-25, 1981.
- [76] N. K. Jain, «Controlled and Novel drug delivery. CBS Publisher,» pp. 236-237, 1997.
- [77] «Vyas S P, Khar R K. Targeted and Controlled drug delivery. CBS Publisher, 2002, 418.»
- [78] «Полимеры как функциональные и вспомогательные материалы для создания лекарственных форм медицинских препаратов,» StudFiles, [В Интернете]. Available: <https://studfile.net/preview/7207447/page:10/>.
- [79] Н. Меньшутина, «Технологии инкапсуляции,» *Фармацевтические технологии*, № 5, pp. 30-33, 2014.
- [80] E. Pope, C. Cartmell, B. Haltli, A. Ahmadi и R. G. Kerr, «Microencapsulation and in situ incubation methodology for the cultivation of marine bacteria,» *Sec. Aquatic Microbiology*, p. 11, 2022.
- [81] B. Berdy, A. L. Spoering, L. L. Ling и S. S. Epstein, «In situ cultivation of previously uncultivable microorganisms using the ichip,» *Nat. Protoc.*, т. 12, p. 2232–2242, 2017.
- [82] C. Tomaro-Duchesneau, S. Saha, M. Malhotra, I. Kahouli и S. Prakash, «Microencapsulation for the Therapeutic Delivery of Drugs, Live Mammalian and Bacterial Cells, and Other Biopharmaceutics: Current Status and Future Directions,» *J Pharm (Cairo)*, p. 103527, 2013.
- [83] M. A. Garg, K. Chhipa и L. Kumar, «MICROENCAPSULATION TECHNIQUES IN PHARMACEUTICAL FORMULATION,» *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH*, т. 5, № 3, pp. 199-206, 2022.
- [84] S. Iravani, H. Korbekandi и S. V. Mirmohammadi, «Technology and potential applications of probiotic encapsulation in fermented milk products,» *J Food Sci Technol*, т. 52, № 8, pp. 4679-96, 2014.
- [85] A. M. Bakry, S. Abbas, B. Ali, H. Majeed, M. Y. Abouelwafa, A. Mousal и L. Liang, «Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications,» *Compr Rev Food Sci Food Saf*, т. 15, № 1, pp. 143-182, 2016.



- [86] S.-B. K. Suengmok Cho, «The processing optimization of caviar analogs encapsulated by calcium-alginate gel membranes,» *Food Science and Biotechnology*, т. 16, № 4, pp. 557-564, 2007.
- [87] «Saihi D, Vroman I, S. Giraud, S. Bourbigot, Microencapsulation of ammonium phosphate with a polyurethane shell. Part II. Interfacial polymerization technique, *Reactive and Functional Polymers* 2006,66: 1118–1125».
- [88] «A. Attila Hincal and H. Suheyla Kas, Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology; Microencapsulation Technology: Interfacial Polymerization Method, 271-286.».
- [89] ВикиБриф, [В Интернете]. Available: https://ru.wikibrief.org/wiki/Interfacial_polymerization. [Дата обращения: 20 Июль 2022].
- [90] C. Perignon, G. Ongmayeb, R. Neufeld, Y. Frere и D. Poncelet, «Microencapsulation by interfacial polymerisation: membrane formation and structure,» *J Microencapsul*, т. 32, № 1, pp. 1-15, 2015.
- [91] C. Barrow, B. Wang, B. Adhikari и H. Liu, «Spray drying and encapsulation of omega-3 oils,» *Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK*, pp. 194-219, 2013.
- [92] K.-i. Shimokawa, K. Saegusa, Y. Wada и F. Ishii, «Physicochemical properties and controlled drug release of microcapsules prepared by simple coacervation,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, т. 104, № 1, pp. 1-4, 2013.
- [93] B. Ocak, G. Gülümser и E. Baloğlu, «Microencapsulation of Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil by Using Simple Coacervation Method,» *Journal of Essential Oil Research*, т. 23, № 4, pp. 58-65, 2011.
- [94] E. J. o. P. a. Biopharmaceutics, «Microencapsulation of citronella oil for mosquito-repellent application: Formulation and in vitro permeation studies,» *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, т. 80, № 1, pp. 61-66, 2012.
- [95] J. Lazkoa, Y. Popineaub и J. Legrand, «Soy glycinin microcapsules by simple coacervation method,» *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, т. 37, № 1-2, pp. 1-8, 2004.
- [96] F. V.Leimann, O. H. Gonçalves, A. F. Ricardo и M. A. Bolzan, «Antimicrobial activity of microencapsulated lemongrass essential oil and the effect of experimental parameters on microcapsules size and morphology,» *Materials Science and Engineering: C*, т. 29, № 2, pp. 430-436, 2009.
- [97] Q. X. Ke-Gang Wu, «Microencapsulation of Fish Oil by Simple Coacervation of Hydroxypropyl Methylcellulose,» *Chinese Journal of Chemistry*, т. 23, № 11, pp. 1569-1572, 2005.
- [98] M. Jelvehgari и S. H. Montazam, «Comparison of Microencapsulation by Emulsion-Solvent Extraction/Evaporation Technique Using Derivatives Cellulose and Acrylate-Methacrylate Copolymer as Carriers,» *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, т. 7, № 4, pp. 144-152, 2012.
- [99] H. Y. Karasulu, «Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity,» *Expert Opinion on Drug Delivery*, т. 5, № 1, pp. 119-135, 2007.
- [100] M. A. Uddin и H. P.Chan, «Adhesive technology for photonics,» *Advanced Adhesives in Electronics*, pp. 214-258, 2011.
- [101] C. P. Reis, J. R. Neufeld, J. A. Ribeiro и F.Veiga, «Nanoencapsulation I. Methods for preparation,» *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, т. 2, pp. 8-21, 2006.
- [102] J. P. Rao и K. E. Geckeler, «Polymer nanoparticles: preparation techniques and size control parameters,» *Polym Sci*, т. 36, pp. 887-913, 2011.



- [103] I. D. Rosca, F. Watari и M. Uo, «Microparticle formation and its mechanism in single and double emulsion solvent,» . *Control. Release*, т. 99, № 2, pp. 271-280, 2004.
- [104] J. Siermann и F. Siermann, «Microparticles used as drug,» *Prog. Coll. Pol. Sci.*, т. 133, pp. 15-21, 2006.
- [105] «Kamyshny A, Megdassi S. Microencapsulation. Encyclopedia Surface Colloidal Sci. 2004:1–1».
- [106] Е. А. Киржанова, М. А. Печенкин, Н. Д. Демина и Н. Г. Балабушева, «Микро- и наночастицы из альгината и хитозина для трансмукозальной доставки белка,» т. 57, № 2, pp. 103-110, 2016.
- [107] «ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ С ИСКУССТВЕННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ,» [В Интернете]. Available: http://www.ispms.ru/files/Publications/sharkeev_2013/pdf/5_4.pdf.
- [108] «Gonzalez-Rodriguez ML, Holgado MA, Sanchez-Lafuente C, Rabasco AM, Fini A. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *Int J Pharm.* 2002;232(1-2):225-34.».
- [109] «Manjanna, K. M., Shivakumar, B., & Kumar, T. M. P. (2010). Microencapsulation: An Acclaimed Novel Drug-Delivery System for NSAIDs in Arthritis. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 27(6), 509–545».
- [110] Б. Х. Мусабаева, К., Б. Мурзагулова, М. Е. Ким, В. А. Изумрудов и З. Ж. Арипжанова, «Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов,» т. 5, № 2, 2017.
- [111] А. Н. Баранов, Т. В. Букреева, И. В. Марченко, Г. С. Плотников и А. М. Салецкий, «Получение полиэлектролитных микрокапсул с химически связанными и адсорбированными молекулами флуорисцеина, изотиоцианата и их разрушение при лазерных воздействиях,» № 5, 2011.
- [112] D. J. Schmidt, J. S. Moskowitz и P. T. Hammond, «Electrically Triggered Release of a Small Molecule Drug from a Polyelectrolyte Multilayer Coating».
- [113] В. И. Чуешов и Е. В. Гладух, *Технология лекарств промышленного производства*, Казань: Нова Книга, 2014.
- [114] S. Banerjee, R. Premchandran, M. Tata, V. T. John, G. L. McPherson, J. Akkara и D. Kaplan, «Polymer Precipitation Using a Micellar Nonsolvent: The Role of Surfactant–Polymer Interactions and the Development of a Microencapsulation Technique,» *Ind. Eng. Chem. Res.*, т. 35, № 9, pp. 3100-3107, 1996.
- [115] J. Godbee, E. Scott, P. Pattamunuch, S. Chen и E. Mathiowitz, «Role of solvent/non-solvent ratio on microsphere formation using the solvent removal method,» *Journal of Microencapsulation*, т. 21, № 2, pp. 151-160, 2004.
- [116] S. H. Soh и L. Y. Lee, «Microencapsulation and Nanoencapsulation Using Supercritical Fluid (SCF) Techniques,» *Pharmaceutics*, т. 11, № 21, pp. 1-18, 2019.
- [117] L. Y. Lee, C. H. Wang и K. A. Smith, «Supercritical antisolvent production of biodegradable micro- and nanoparticles for controlled delivery of paclitaxel,» *J. Control.*, т. 125, pp. 96-106, 2008.
- [118] G. Murtaza, M. Ahmad и G. Shahnaz, «Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Nonsolvent Addition Technique,» *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, т. 9, № 2, pp. 187-195, 2010.
- [119] Y. Taguchi, N. Saito, A. Uchida и M. Tanaka, «Preparation of Thermosensitive Microcapsules



- Containing Water Soluble Powder by Melting Dispersion Cooling Method,» *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, т. 6, № 3, pp. 57-69, 2016.
- [120] N. Trivedi и R. Parameshwaran, «Cryogenic conditioning of microencapsulated phase change material for thermal energy storage,» *Nature research*, т. 10, pp. 1-11, 2020.
- [121] J. D. Oxley, «Spray cooling and spray chilling for,» *Woodhead Publishing Limited*, pp. 110-130, 2012.
- [122] B. F. Gibbs, S. Kermasha, I. Alli и C. N. Mulligan, «Encapsulation in the food industry: a review,» *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, т. 50, pp. 213-224, 1999.
- [123] P. Vilstrup, «Effects of lipids on mechanical and moisture barrier properties of edible gellan film,» *Food Research International*, т. 33, pp. 571-578, 2001.
- [124] «Pudziulyte L. et al. Freeze-drying technique for microencapsulation of *Elsholtzia ciliata* ethanolic extract using different coating materials //Molecules. – 2020. – Т. 25. – №. 9. – С. 2237.» [В Интернете].
- [125] «Ezhilarasi P. N. et al. Freeze drying technique for microencapsulation of *Garcinia* fruit extract and its effect on bread quality //Journal of Food Engineering. – 2013. – Т. 117. – №. 4. – С. 513-520.».
- [126] «El-Abbassi A. et al. Recent advances in microencapsulation of bioactive compounds //Analytical and Processing Techniques. – 2015. – Т. 41. – С. 129-146.».
- [127] H. A. Schiffter, *European Pharmaceutical Review*, т. 3, 2007.
- [128] A. Rezvankhah, Z. Emam-Djomeh и G. Askari, «Encapsulation and delivery of bioactive compounds using spray and freeze-drying techniques: A review,» *Dry. Technol*, т. 38, pp. 235-258, 2019.
- [129] A. Jeyakumari, «Microencapsulation of Bioactive Food Ingredients and Controlled Release—A Review,» *MOJ Food Process. Technol.*, т. 2, pp. 214-224, 2016.
- [130] L. Šturm, I. G. O. Črnivec, K. Istenič, A. Ota, P. Megušar, A. Slukan, M. Humar, S. Levic, V. Nedović и R. Kopinč, «Encapsulation of non-dewaxed propolis by freeze-drying and spray-drying using gum Arabic, maltodextrin and inulin as coating materials,» *Food Bioprod. Process*, т. 116, pp. 196-211, 2019.
- [131] A. Wilkowska, W. Ambroziak, A. Czyzowska и J. Adamiec, «Effect of Microencapsulation by Spray-Drying and Freeze-Drying Technique on the Antioxidant Properties of Blueberry (*Vaccinium myrtillus*) Juice Polyphenolic Compounds,» *Pol. J. Food Nutr. Sci*, т. 66, pp. 11-16, 2016.
- [132] «Kalogiannis, C. G., Michailof, C. M., & Panayiotou, C. G. (2006). Microencapsulation of Amoxicillin in Poly(l-lactic acid) by Supercritical Antisolvent Precipitation. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45(25), 8738–8743.».
- [133] «Kalogiannis, C. G.; Pavlidou, E.; Panayiotou, C. G. Production of Amoxicillin Microparticles by Supercritical Antisolvent Precipitation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2005, 44, 9339.».
- [134] Е. Е. Быковская , «СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ В КОНЖАКОВОЙ КАМЕДИ В ХЛОРОФОРМЕ». RU Патент 2012119204, 10 Сентябрь 2013.
- [135] Е. Е. Быкова , «Способ получения микрокапсул водорастворимых препаратов пестицидов». RU Патент 2572992, 2014.



- [136] Е. Е. Быковская и А. А. Кролевец, «Способ получения микрокапсул риванола в водорастворимых полимерах». RU Патент 21601258, 27.07.2013.
- [137] «Микроинкапсуляция - Micro-encapsulation,» [В Интернете]. Available: <https://ru.xcv.wiki/wiki/Micro-encapsulation>. [Дата обращения: 08 06 2021].
- [138] P. K. Mehrotra, «Production of Granulated Powder by Spray Drying,» в *Comprehensive Hard Materials*, 2014.
- [139] «Risch SJ. Encapsulation of flavors by extrusion. In: Flavor encapsulation, vol. 370(ACS Symposium Series, no. 370): American Chemical Society, 1988:103–109.10.1021/bk-1988-0370».
- [140] «Zhang, H., Dicker, K. T., Xu, X., Jia, X., & Fox, J. M. (2014). Interfacial Bioorthogonal Cross-Linking. *ACS Macro Letters*, 3(8), 727–731.».
- [141] «Taki, S.; Badens, E.; Charbit, G. Controlled release system formed by supercritical anti-solvent coprecipitation of a herbicide and a biodegradable polymer. *J. Supercrit. Fluids* 2001, 21, 61.».
- [142] P. A. Carmona, L. C. Garcia, J. A. d. A. Ribeiro, F. L. Valadares, A. d. F. Marçal, F. L. d. França и S. Mendonça, «Effect of Solids Content and Spray-Drying Operating Conditions on the Carotenoids Microencapsulation from Pressed Palm Fiber Oil Extracted with Supercritical CO₂,» *Food Bioprocess. Technol.*, № 11, pp. 1703-1718, 2018.
- [143] Б. Т. Николаевна, П. А. Менчеровна, О. О. Александровна и Б. Т. Владимировна, «СПОСОБ МОДИФИКАЦИИ ОБОЛОЧЕК ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КАПСУЛ НАНОЧАСТИЦАМИ МАГНЕТИТА». Патент RU 2 522 204 С2, 10 07 2014.
- [144] В. Wang, Т. О. Akanbi, D. Agyei, В. J. Holland и С. J. Barrow, «Coacervation Technique as an Encapsulation and Delivery Tool for Hydrophobic Biofunctional Compounds,» *In book: Role of Materials Science in Food Bioengineering*, pp. 235-261, 2018:235-261.

Ответственный редактор

Сергей Черных

При использовании данного материала обязательна ссылка на источник
info@sngpr.ru www.sngpr.ru