Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи



Кислинская Алина Юрьевна

Процесс микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритического флюида (на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира)

2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2026

Работа выполнена на кафедре химического и фармацевтического инжиниринга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель: кандидат технических наук Цыганков Павел Юрьевич, доцент кафедры химического и фармацевтического инжиниринга ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты:

Доктор технических наук, доцент Хайрутдинов Венер Фаилевич	Заведующий кафедрой «Теоретических основ теплотехники», ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»
Кандидат технических наук Магомедов Рустам Нухкадиевич	Старший научный сотрудник, заведующий лабораторией разработки технологий селективной экстракции для малотоннажной химии (0703), Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Защита состоится 12 ноября 2026 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.2.6.09 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, ауд. 443, конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте: https://www.muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/.

Автореферат разослан «___» 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета РХТУ.2.6.09
Кандидат технических наук, доцент В.А. Василенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 15.04.2014 N 328 (ред. от 02.08.2025) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности", ориентированному на внедрение инновационных, ресурсосберегающих и экологичных технологий и оборудования, является перспективным внедрение новых методов получения нано- и микрочастиц. Получение и применение нано- и микроразмерных материалов представляет интерес для различных отраслей промышленности. В химической промышленности при получении частиц лакокрасочных материалов, полимеров, удобрений; в фармацевтической для уменьшения размера частиц активных фармацевтических субстанций (АФС) с целью увеличения их площади поверхности, скорости растворения и, как следствие, биодоступности. Кроме того, перспективным направлением является получение тонких пленок и покрытий с улучшенными функциональными и структурными свойствами. Однако распространенные в промышленности методы микронизации характеризуются рядом ограничений, таких как получение частиц с неоднородным размером и формой, использование токсичных растворителей, проведение процесса при высоких температурах, что исключает получение частиц термолабильных веществ.

Среди современных перспективных методов микронизации можно выделить методы, основанные на использовании сверхкритических флюидов (СКФ). Процессы с применением СКФ, такие как быстрое расширение сверхкритического раствора (RESS, англ. – rapid expansion of supercritical solutions, сокращенно), не требуют использования токсичных растворителей, размер и форму получаемых частиц можно регулировать, изменяя растворимость веществ в СКФ в зависимости от параметров процесса и скорость фазового перехода.

В диссертационной работе представлена разработанная установка для проведения процесса RESS; приведены результаты экспериментальных исследований микронизации салициловой кислоты, фавипиравира и эритромицина как плохо растворимых в воде субстанций с известной растворимостью в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-CO_2). В ходе экспериментальных исследований были установлены зависимости основных характеристик полученных частиц от различных параметров процесса; разработаны математические модели для расчета движения диоксида углерода (CO_2) в гидравлической форсунке, камере расширения для расчета профилей температуры, давления, плотности, скорости; разработан программный модуль для расчета размера частиц, образующихся в ходе процесса в камере расширения.

Работа выполнена в рамках соглашения от «29» апреля 2025 г. № 075-03-2025-355/4 между РХТУ им. Д.И. Менделеева и Министерством науки и высшего образования Российской Федерации на выполнение работ по теме «Иерархические пористые

материалы для персонифицированных имплантатов и изделий медицинского назначения» (уникальный идентификатор: FSSM-2025-0007).

Степень разработанности темы. Исследования по получению различных микро- и наночастиц с использованием СКФ, в частности с помощью процесса RESS, проводятся в ИПЛИТ РАН (г. Троицк), Курчатовском комплексе кристаллографии и фотоники НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва), ИОНХ РАН им. Н.С. Курнакова (г. Москва), ФГБОУ ВО «КНИТУ» (г. Казань), ИХР РАН им. Г.А. Крестова (г. Иваново), в ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И. Менделеева (г. Москва). Среди зарубежных организаций, в которых исследуется микронизация с помощью процесса RESS, можно выделить Принстонский университет (США), Тихоокеанскую северо-западную национальную лабораторию (США), Технологический институт Карлсруэ (Германия), компанию «Сепарекс–Лавифарм» (Франция).

Цель работы: исследование и математическое моделирование процесса микронизации с применением быстрого расширения сверхкритического флюида на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира.

Задачи работы. Для достижения поставленной цели были сформированы следующие научно-технические задачи:

1. Проектирование лабораторной установки и создание технологической схемы для реализации процесса быстрого расширения сверхкритического раствора.
2. Выявление закономерностей влияния температуры и давления в окрестности кроссоверной точки на образование нано- и микроразмерных частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира; разработка технологии получения тонких покрытий на основе поликапролактона с использованием быстрого расширения сверхкритического раствора.
3. Проведение комплексных аналитических исследований полученных частиц и покрытий и оценка влияния параметров процесса на их характеристики.
4. Математическое моделирование процесса быстрого расширения сверхкритического флюида для определения профилей давления, температуры и скорости потока в форсунке и в камере расширения; прогнозирование размеров частиц, образующихся в камере расширения.

Научная новизна. Выявлены закономерности влияния температуры и давления в окрестности кроссоверной точки на размер полученных нано- и микроразмерных частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира в процессе RESS.

Установлено, что процесс RESS обеспечивает получение частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира с аморфной структурой.

Разработаны математические модели движения СК-CO_2 в гидравлической форсунке и газообразного CO_2 в камере расширения для определения профилей распределения скорости, давления и температуры.

Разработаны математические модели для прогнозирования размера частиц, образующихся в ходе процесса RESS.

Теоретическая и практическая значимость работы. Спроектирована лабораторная установка, оснащенная контрольно-измерительными приборами, создана технологическая схема установки для осуществления процесса RESS (Патент РФ № 237116), позволяющая получать нано- и микрочастицы, тонкие пленки и покрытия.

Разработана технология получения нано- и микрочастиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира с помощью RESS. Получены микрочастицы салициловой кислоты, фавипиравира и наночастицы эритромицина на спроектированной установке для процесса RESS. Определены зависимости размера частиц салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира от температуры, давления и высоты камеры расширения при проведении процесса RESS. Проведены сравнительные исследования скорости растворения исходных и микронизированных частиц фавипиравира в фосфатном буферном растворе в проточных ячейках Франца.

Разработан программный модуль для расчета распределения частиц по размерам в зависимости от давления и температуры при проведении процесса RESS. Представленные расчеты позволят сократить количество экспериментальных исследований и затраты на их реализацию.

Методология и методы исследования. В диссертационной работе были проведены аналитические исследования с использованием следующих методов: сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) для определения формы и размера частиц салициловой кислоты, фавипиравира и эритромицина в «Центре коллективного пользования им. Д.И. Менделеева»; динамического светорассеяния для определения размера частиц эритромицина на кафедре наноматериалов и нанотехнологии; рентгенофазового анализа для определения степени кристалличности активных фармацевтических субстанций; УФ-спектрометрии для качественного и количественного анализа активных фармацевтических субстанций на кафедре химического и фармацевтического инжиниринга; атомно-силовой микроскопии для качественного анализа структуры поверхности исследуемых покрытий и определения их толщины на кафедре химии и технологии кристаллов; математического моделирования, основанных на механике сплошных сред, графического и численного анализа полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Конструкция установки для проведения процесса RESS с целью получения микро- и наночастиц (Патент на полезную модель № 237116).

2. Процесс микронизации салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира с помощью RESS. Результаты экспериментальных исследований влияния термодинамических параметров микронизации (температуры, давления) на размер и степень кристалличности салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира. Результаты сравнительных исследований скорости растворения исходных и

микронизированных частиц фавипиравира в фосфатном буферном растворе, выполненных с использованием проточных ячеек. Процесс получения тонких покрытий на основе поликапролактона. Результаты исследования толщины и структуры полученных покрытий в зависимости от диаметра форсунки и расстояния от сопла форсунки до подложки.

3. Математическая модель движения диоксида углерода в гидравлической форсунке и камере расширения, используемая для расчета давления, температуры, плотности и скорости потока.

4. Программный модуль для расчета размера частиц, получаемых в ходе процесса RESS.

Степень достоверности подтверждается данными, полученными с помощью различных аналитических методик на современном оборудовании для исследования характеристик тонких покрытий, нано- и микрочастиц. Результаты экспериментов показали хорошую воспроизводимость. Результаты расчета по разработанным математическим моделям согласуются с экспериментальными данными.

Апробация. Основные результаты диссертационной работы были представлены на XXXVII, XXXVIII Международных конгрессах молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2023, 2024 гг.); 4-й и 5-й Конференциях обучающихся факультета цифровых технологий и химического инжиниринга (2023, 2024 гг.); XII Научно-практической конференции с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Тверь, 2023 г.); XV Всероссийской школе-конференции молодых учёных имени В.В. Лунина «Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем» (Иваново, 2024 г.); XIII Научно-практической конференции «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (Кострома, 2025 г.); 12-м Всемирном конгрессе по химической инженерии (Пекин, 2025 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 в журналах, индексируемых в международных базах данных, и 5 трудов конференций. Получен 1 патент на полезную модель. Получено 1 свидетельство о регистрации прав на программу для ЭВМ.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, списка принятых обозначений и сокращений, списка литературы из 147 наименований. Общий объем составляет 162 страницы печатного текста, включая 59 рисунков и 21 таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражены и обоснованы актуальность, научная новизна, практическая и теоретическая значимость, цель работы, для достижения которой были определены основные задачи исследований.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы в области методов микронизации с использованием СКФ. Рассмотрена технология и оборудование для получения нано- и микрочастиц с помощью RESS, изучены параметры, оказывающие наибольшее влияние на характеристики получаемых частиц. Исследована зависимость растворимости активных фармацевтических субстанций от плотности сверхкритического диоксида углерода. Рассмотрены методы математического моделирования движения диоксида углерода в сопле форсунки и камере расширения, влияние характеристик потока на формирование частиц. На основании литературного обзора были сформулированы задачи диссертационной работы.

Во второй главе представлены стадии проектирования и разработки лабораторной установки для проведения процесса RESS. На первой стадии была разработана система нагрева форсунки, необходимая для устранения замерзания форсунки вследствие адиабатического дросселирования. Для обеспечения измерения и поддержания температуры форсунки на заданном значении были подобраны четыре патронных нагревателя, обеспечивающие нагрев до 363 К. Патронные нагреватели были соединены с контрольно-измерительными приборами, использовался ПИД-регулятор, контроль температуры осуществлялся при помощи термопары, расположенной непосредственно вблизи форсунки.

Патронные нагреватели встраивались в конструкцию верхней части камеры расширения. Для распыления применялась форсунка типа «полный конус» с углом распыла 30° и диаметром сопла 300 мкм. На основании справочных данных о геометрии факела распыла были рассчитаны размеры камер расширения, обеспечивающие минимизацию осаждения частиц на стенках. Высота и внутренний диаметр одной камеры составили соответственно 0,15 и 0,10 м, второй – 0,25 и 0,15 м. Сбор частиц осуществлялся на съемном фильтре, установленном в нижней части камеры на перфорированной крышке, через которую отводился газообразный диоксид углерода. На рисунке 1 представлена разработанная конструкция камеры расширения высотой 0,15 м со встроенной нагревательной системой.

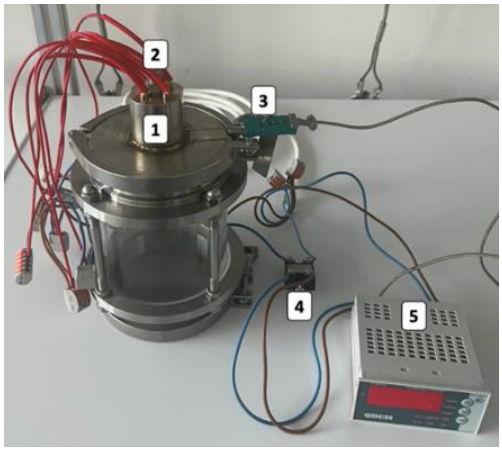


Рисунок 1 – Камера расширения с нагревательной системой: 1 – крышка с конструкцией для размещения патронных нагревателей, термопары и форсунки; 2 – патронные нагреватели; 3 – термопара; 4 – твердотельное реле; 5 – терморегулятор

Разработана общая технологическая схема лабораторной установки для проведения процесса RESS, состоящая из аппарата высокого давления, в котором происходит

растворение микронизируемого вещества в СКФ. Рабочее давление в аппарате до 20 МПа, температура – до 343 К, в качестве СКФ использовался диоксид углерода. Технологическая схема установки RESS представлена на рисунке 2.

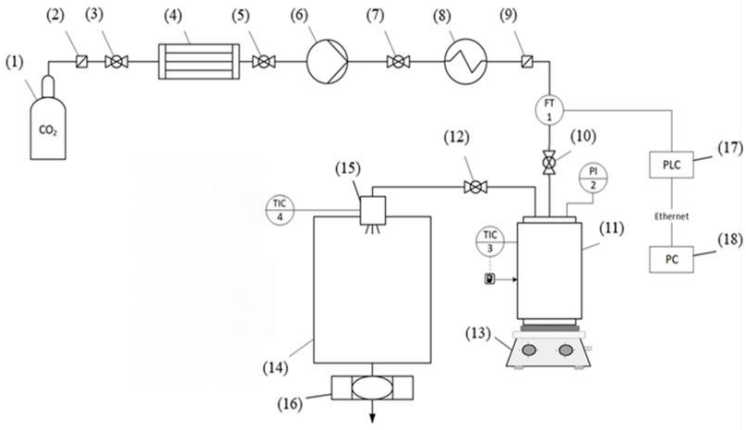


Рисунок 2 – Технологическая схема установки для проведения процесса RESS:
(1) – баллон с диоксидом углерода; (2), (9) – фильтр; (3), (5), (7), (10), (12) – игольчатый вентиль; (4) – конденсатор; (6) – насос высокого давления; (8) – нагревательный теплообменник; (11) – аппарат высокого давления с нагревательной рубашкой;
(13) – магнитная мешалка;
(14) – камера расширения; (15) – распылительная форсунка с обогревом;
(16) – перфорированная крышка; (17) – программируемый логический контроллер (PLC); (18) – персональный компьютер (PC); FT1 – расходомер; PI2 – манометр;
TIC3, TIC4 – регуляторы температуры

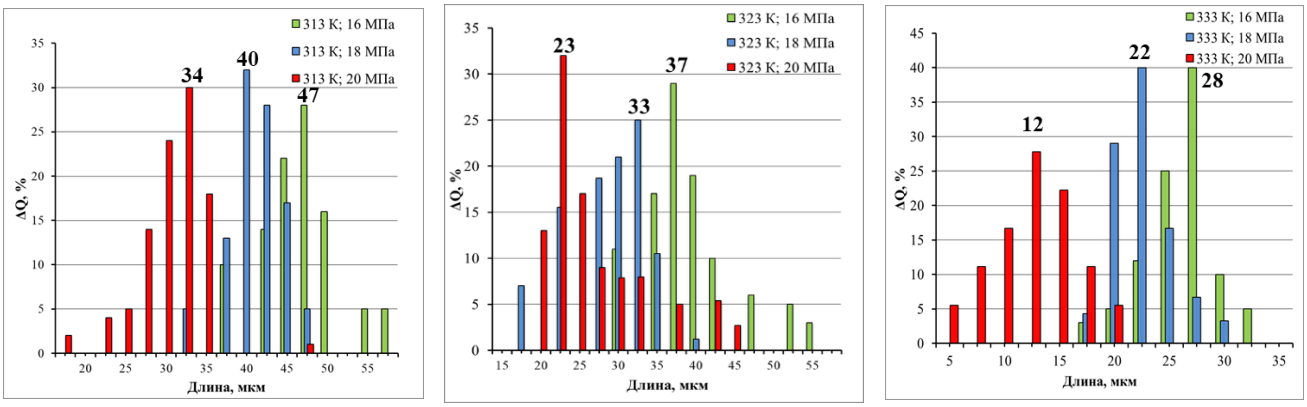
Микронизируемое вещество предварительно загружается в аппарат высокого давления (11). Из баллона (1) диоксид углерода через фильтр (2) при открытии вентиля (3) проходит через конденсатор (4). Затем при открытии вентиля (5) попадает на пневматический насос высокого давления (6). От насоса диоксид углерода при открытии вентиля (7) поступает в нагревательный теплообменник (8). Далее сверхкритический диоксид углерода (СК-CO_2), пройдя через фильтр (9), при открытии вентиля (10) поступает в аппарат высокого давления (11) и нагревается с помощью нагревательной рубашки. В аппарате высокого давления происходит растворение вещества. Для интенсификации процесса растворения установлено магнитное перемешивающее устройство (13). Из аппарата высокого давления при открытии вентиля (12) СК-CO_2 с растворённым веществом поступает через форсунку (15) с подогревом в камеру расширения (14).

При получении микронизированных частиц вещества они собираются на фильтре в нижней части камеры. Формирование тонких пленок осуществляется на специальной подложке, установленной в камере. Диоксид углерода в виде газа выводится в атмосферу через нижнюю перфорированную крышку (16) камеры расширения.

Таким образом, была разработана лабораторная установка для проведения процесса RESS, включающая аппарат высокого давления, контрольно-измерительные приборы для поддержания заданных параметров, систему нагрева форсунки и камеру расширения для эффективного сбора частиц. Предложенная конструкция является основой для дальнейших экспериментальных исследований процессов микронизации АФС.

В третьей главе представлены результаты микронизации салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира, полученные при варьировании давления и температуры в ходе процесса RESS. На основе данных по растворимости каждого вещества в СК-CO_2 в зависимости от давления и температуры были выбраны диапазоны параметров проведения процесса. Представлен процесс получения тонких полимерных покрытий с помощью RESS. Приведены результаты исследования влияния диаметра форсунки и расстояния от сопла форсунки до подложки на структуру образцов и толщину покрытий.

Были проведены исследования по микронизации салициловой кислоты, которая обладает противовоспалительным действием и является плохо растворимой в воде. Эксперименты были проведены при 313; 323; 333 К и 16; 18; 20 МПа с тремя повторами (всего 27 экспериментов) и построены гистограммы распределения частиц по размерам (рисунок 3).

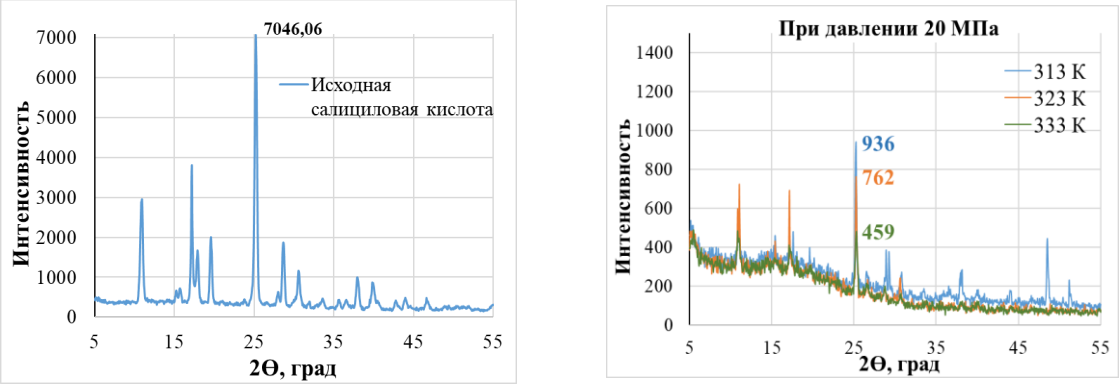


а б в

Рисунок 3 – Гистограммы распределения микронизированных частиц салициловой кислоты по размерам при: а – 313 К; б – 323 К; в – 333 К

Исходная салициловая кислота представлена в виде крупных кристаллов длиной более 500 мкм. В результате процесса RESS при увеличении температуры и давления происходит образование частиц салициловой кислоты игольчатой формы. С помощью программы ImageJ были обработаны СЭМ-изображения и построены гистограммы распределения частиц микронизированной салициловой кислоты по размерам.

Представлены результаты рентгенофазового анализа исходных частиц салициловой кислоты и полученных с использованием процесса RESS при варьировании температуры и давления. На рисунке 4 показаны спектры исходных и микронизированных частиц салициловой кислоты при 313–333 К и 20 МПа.



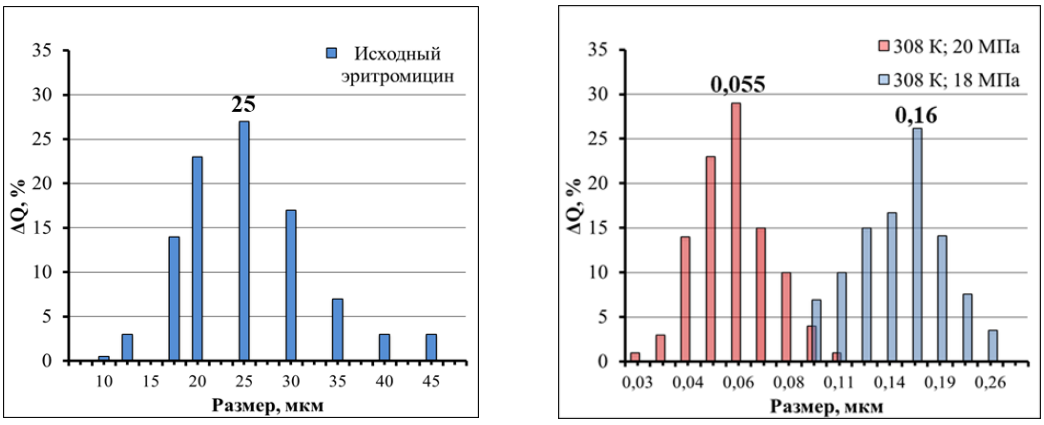
а б

Рисунок 4 – Спектры исходных (а) и микронизированных с помощью RESS частиц салициловой кислоты при (б) 313-333 К и 20 МПа

Наличие пиков, имеющих высокое значение интенсивности, свидетельствует о кристаллической структуре исходной салициловой кислоты. Для частиц, полученных с использованием RESS, характерно значительное уменьшение интенсивности пиков, появление аморфного гало, что свидетельствует о преобладании аморфной структуры частиц. При этом наименьшие значения пиков соответствуют частицам, полученным при 333 К и 20 МПа.

Были проведены исследования микронизации эритромицина – широко используемого макролидного антибиотика, малорастворимого в воде. Данные по растворимости эритромицина в зависимости от температуры и давления показывают, что при давлении ниже 20 МПа растворимость эритромицина увеличивается с уменьшением температуры, что связано с увеличением плотности диоксида углерода.

Была проведена серия экспериментов по микронизации эритромицина с помощью процесса RESS при температуре 308; 318; 328 К и давлении 15; 18; 20 МПа с тремя повторами (27 экспериментов). Размер полученных частиц определялся методом динамического светорассеяния. Средний размер исходных кристаллических частиц эритромицина составил 25 мкм. На рисунке 5 изображены гистограммы распределения частиц исходного эритромицина и микронизированного в результате процесса RESS.



а б

Рисунок 5 – Гистограммы распределения частиц по размерам: а – исходного эритромицина; б – микронизированного при 308 К, 18 и 20 МПа

При давлении 20 МПа и температуре 308 К наблюдается образование наночастиц со средним размером 55 нм и узким распределением частиц по размеру. Выявлено, что наименьший размер частиц соответствует параметрам, при которых растворимость эритромицина в диоксиде углерода наибольшая.

Для сравнения кристалличности эритромицина был проведен рентгенофазовый анализ для исходных и микронизированных частиц эритромицина при различных температурах и давлениях процесса RESS. Результаты анализа представлены на рисунке 6.

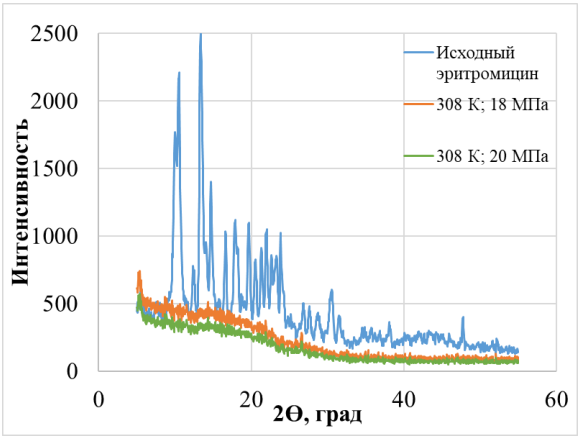
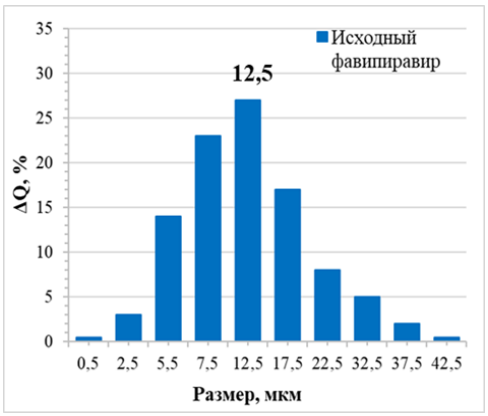


Рисунок 6 – Спектры исходных и микронизированных с помощью RESS частиц эритромицина при 308 К, 18 и 20 МПа

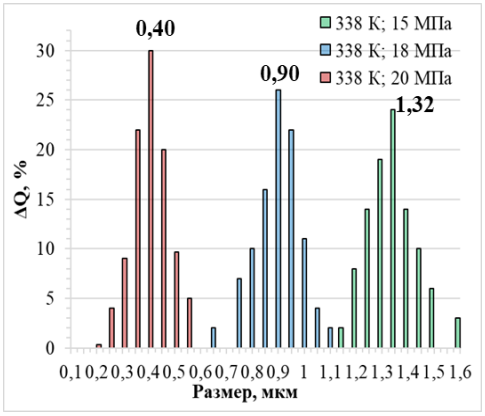
Исходные частицы эритромицина имеют выраженную кристаллическую структуру, подтвержденную наличием пиков высокой интенсивности (до 2500) на дифрактограмме. Отсутствие выраженных пиков и наличие аморфного гало для частиц эритромицина, полученных с помощью RESS, свидетельствует об их аморфной структуре.

Были проведены исследования микронизации фавипиравира – противовирусного средства, практически нерастворимого в воде. Были проведены эксперименты при 318; 328; 338 К и 15; 18; 20 МПа с тремя повторами (27 экспериментов) и построены гистограммы распределения частиц по размерам.

Фавипиравир до микронизации представлен в виде крупных частиц неоднородной формы со средним размером 12,5 мкм. Частицы фавипиравира, микронизированные с помощью RESS, представлены в виде агломератов, однако размер отдельных частиц составляет менее 1,6 мкм. На рисунке 7 представлены гистограммы распределения частиц исходного фавипиравира и микронизированного в результате процесса RESS.



а



б

Рисунок 7 – Гистограммы распределения частиц по размерам:
а – исходного фавипиравира; б – микронизированного при 338 К, 15; 18 и 20 МПа

После процесса RESS при постоянной температуре 338 К и давлениях 15; 18; 20 МПа средний размер частиц уменьшился, при этом минимальный размер частиц составил 0,40 мкм. Наименьший размер частиц соответствует параметрам, при которых растворимость фавипиравира в диоксиде углерода наибольшая.

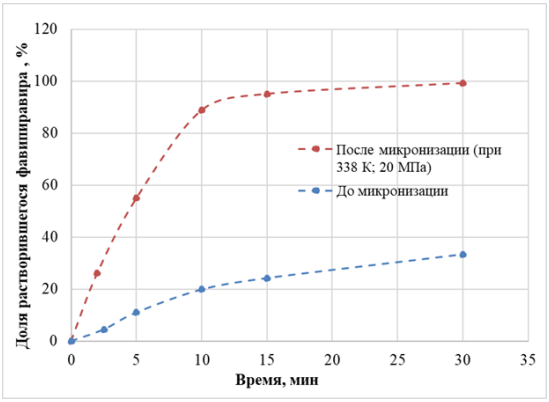


Рисунок 8 – Графики зависимости доли растворившегося фавипиравира в буферном растворе от времени

Были представлены сравнительные исследования скорости растворения частиц исходного фавипиравира и частиц, полученных после RESS, в фосфатном буферном растворе. Для исследования были выбраны частицы, микронизированные при 338 К и 20 МПа. Исследование проводилось на проточных ячейках Франца. На рисунке 8 изображены графики зависимости доли растворившегося исходного фавипиравира и полученного после микронизации в буферном растворе в различные промежутки времени. Установлено, что исходный порошок характеризуется медленным и неполным растворением: к 30-й минуте концентрация в растворе составила 33,3 % от внесённой навески. Концентрация микронизированных частиц через 30 минут достигла 99,2 %. Микронизация фавипиравира позволила увеличить скорость растворения к 30-й минуте почти в 3 раза.

Следующим этапом было исследование процесса нанесения покрытий из поликапролактона с использованием RESS и оценка влияния технологических параметров на структуру образцов и толщину покрытий. Первым этапом процесса являлось растворение поликапролактона в СК-CO_2 с использованием сорастворителя этанола при давлении 18 МПа и температуре 310 К. Далее происходило распыление

полученного раствора в камеру расширения на кремниевую подложку при сбросе давления. Распыление осуществлялось с помощью форсунок с диаметром 150 и 300 мкм на расстоянии от сопла форсунки до подложки 3 и 6 см. Толщина полученных покрытий варьировалась в зависимости от расстояния до подложки и диаметра форсунки и составила от 20 до 150 нм. При этом покрытия с более равномерной структурой были получены с помощью форсунки с диаметром сопла 150 мкм.

По результатам экспериментальных исследований можно заключить, что разработанная установка эффективна для получения нано- и микрочастиц различных АФС с помощью процесса RESS. При этом, варьируя параметры процесса (температуру и давление), тем самым изменяя плотность CO_2 и его растворяющую способность, возможно получать частицы заданного размера. По результатам проведенных экспериментов были выявлены зависимости размера частиц от параметров процесса. Наименьший размер частиц был получен при параметрах, соответствующих максимальной растворимости веществ в СК-CO_2, так как в процессе расширения увеличивается степень перенасыщения, что приводит к росту скорости зародышеобразования, в результате чего формируются частицы меньшего размера. Кроме того, использование процесса RESS дает возможность, изменяя параметры процесса, получать тонкие полимерные покрытия с различной структурой и толщиной.

В четвертой главе представлено математическое моделирование процесса быстрого расширения СК-CO_2 для определения профилей давления, температуры, плотности и скорости, состоящее из трех последовательных частей: 1 – математической модели движения СК-CO_2 в гидравлической форсунке, 2 – математической модели движения CO_2 в камере расширения, 3 – программного модуля для расчета размера частиц на основе уравнений, описывающих процессы перенасыщения, зародышеобразования, роста частиц (рисунок 9).

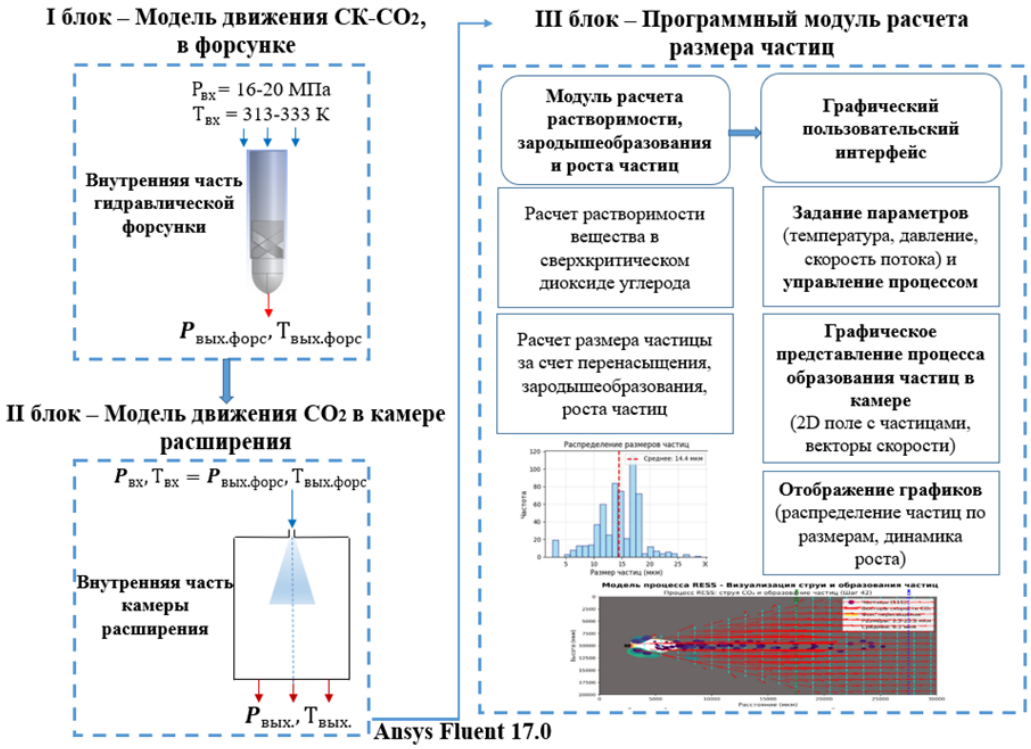


Рисунок 9 – Схематическое представление этапов моделирования

На 1 этапе проводился расчет движения СК-CO_2 в гидравлической форсунке при варьировании давления от 16 до 20 МПа и температуры от 313 до 333 К на входе для расчета профилей давления, температуры, скорости в программном пакете Ansys Fluent 17.0. Для математического описания движения диоксида углерода в форсунке были приняты следующие допущения: рассматривается движение вязкого гомогенного сжимаемого СК-CO_2; решается стационарная задача; температура стенки форсунки постоянна, так как учитывается нагрев форсунки в ходе процесса с помощью патронных нагревателей. Математическая модель содержит систему дифференциальных уравнений сохранения массы, импульса и энергии, уравнение состояния Пенга-Робинсона для расчета свойств диоксида углерода с соответствующими граничными условиями (уравнения 1-5).

$$div(\rho\vec{v}) = 0 \quad (1)$$

$$\nabla(\rho\vec{v}\vec{v}) = -\nabla P + \rho\vec{g} + \mu\nabla^2\vec{v} \quad (2)$$

$$\nabla(\vec{v}(\rho E + P) = \nabla(\lambda_M + \lambda_T)\nabla T + \nabla(\bar{\bar{\tau}}\vec{v}) \quad (3)$$

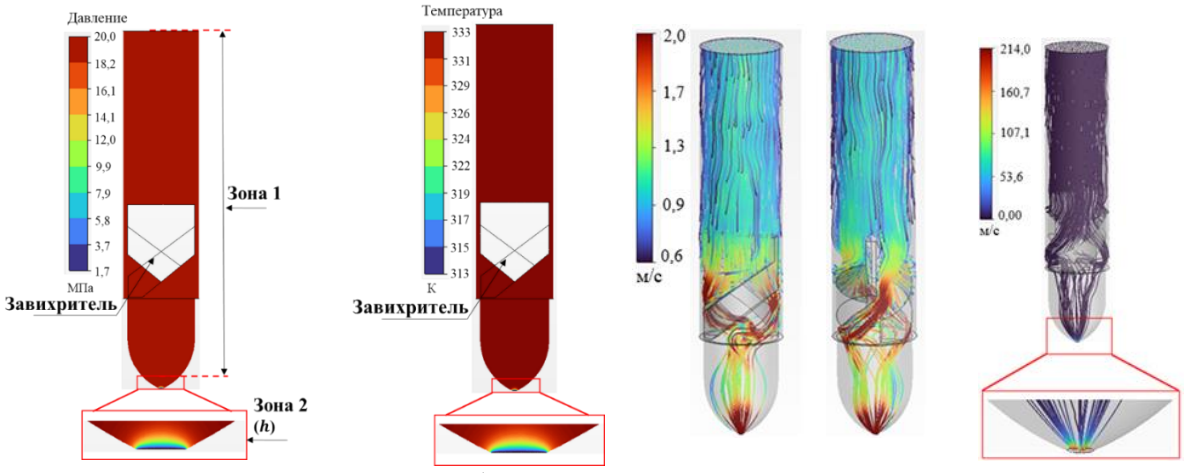
$$P = \frac{RT}{V_m - b} - \frac{a}{V_m(V_m + b) + b(V_m - b)} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} P(x_{вх}, y_{вх}, z_{вх}) &= P_{вх} \\ T(x_{вх}, y_{вх}, z_{вх}) &= T_{вх} \\ \vec{v}(x_{вх}, y_{вх}, z_{вх}) &= \vec{v}_{вх} \\ \vec{v}(x_{ст}, y_{ст}, z_{ст}) &= 0 \\ T(x_{ст}, y_{ст}, z_{ст}) &= T_{ст} \end{aligned} \quad (5)$$

где $\vec{v}$ – вектор скорости, м/с; ρ – плотность СК-CO_2, кг/м^3; P – давление, Па; E – полная удельная энергия, Дж/кг; $\vec{g}$ – ускорение свободного падения, м/с^2; μ – динамическая вязкость, кг/м·с; λ_M – коэффициент молекулярной теплопроводности, Вт/(м·К); λ_T – коэффициент турбулентной теплопроводности, Вт/(м·К); $\bar{\bar{\tau}}$ – тензор напряжений, кг/м·с^2; R – универсальная газовая постоянная, Дж/моль·К; V_m – молярный объем, м^3/моль; вх –

вход в форсунку; ст – стенка форсунки.

На рисунке 10 представлены результаты численного моделирования в виде профилей давления, температуры, скорости в гидравлической форсунке при начальных температуре 333 К и давлении 20 МПа.



а б в г

Рисунок 10 – Профили распределения: а – давления; б – температуры; в-г – скорости потока в форсунке

Из профиля распределения давления (рисунок 10а) следует, что в форсунке сохраняется высокое, близкое к начальному значение. В нижней части форсунки (зона 2) наблюдается резкое падение давления, сопровождающееся формированием зоны с выраженными градиентами, при этом минимальное значение в зоне 2 форсунки составило 1,7 МПа. Падение давления приводит к снижению температуры от 333 до 313 К (рисунок 10б).

На рисунке 10в представлены профили скорости в форсунке без учета максимальной скорости на выходе. На рисунке 10г показано, что скорость потока СК-CO_2 внутри сопла остается относительно постоянной до достижения области сужения ближе к выходу из форсунки, где она резко увеличивается до 214 м/с. В ходе процесса RESS при прохождении потока СК-CO_2 через форсунку разница между давлением на входе и выходе приводит к ускорению потока. При значительном падении давления происходит снижение температуры и плотности потока CO_2, поэтому происходит увеличение скорости потока на выходе из сопла.

На 2 этапе моделирования в качестве входных параметров модели в камере расширения использовались давления и температуры, полученные на выходе из форсунки в виде усредненных значений. На выходе в модели камеры расширения в качестве граничного условия было задано атмосферное давление. Была построена двумерная осесимметричная виртуальная геометрия камеры расширения, верхней частью которой является сопло форсунки высотой h (рисунок 11).

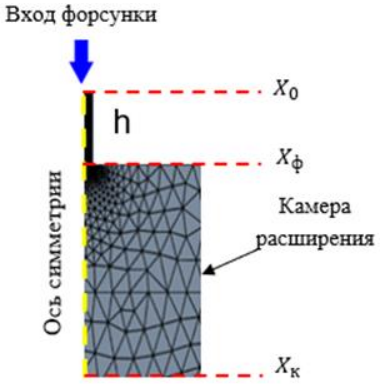


Рисунок 11 – Визуализация осесимметричной 2D геометрии камеры расширения

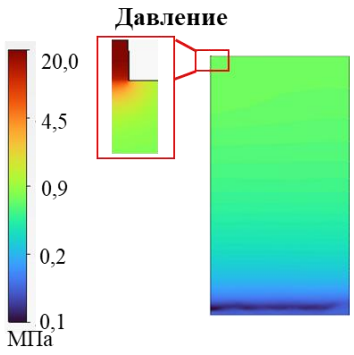
Поток диоксида углерода в камере расширения рассматривался стационарным, вязким и сжимаемым, температура стенки задавалась постоянной. Для описания гидродинамики потока диоксида углерода через сопло форсунки в камеру расширения применялась система дифференциальных уравнений сохранения массы, импульса и энергии (уравнения 1-3), уравнение состояния идеального газа с соответствующими граничными условиями и дополнительными соотношениями (уравнения 6-8), учитывался режим турбулентного течения с использованием стандартной модели k – ω.

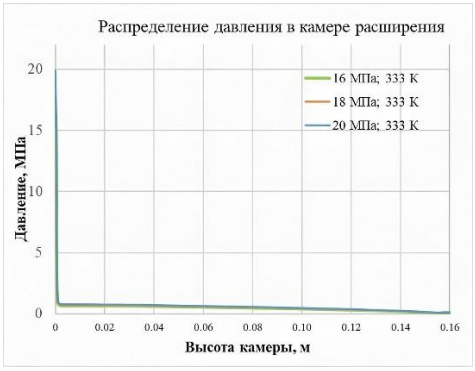
$$P = \rho RT \tag{6}$$

$$\begin{aligned} P(x_{вх}, y_{вх}) &= P_{вх} \\ T(x_{вх}, y_{вх}) &= T_{вх} \\ \vec{v}(x_{вх}, y_{вх}) &= \vec{v}_{вх} \\ T(x_{ст}, y_{ст}) &= T_{ст} \\ \vec{v}(x_{ст}, y_{ст}) &= 0 \end{aligned} \tag{7}$$

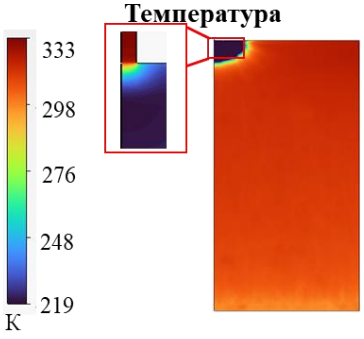
$$\begin{aligned} X_0 < x \le X_ф, \quad & T_{СК-CO_2},\ P_{СК-CO_2} \\ X_ф < x \le X_к, \quad & T_{газ-CO_2},\ P_{газ-CO_2} \end{aligned} \tag{8}$$

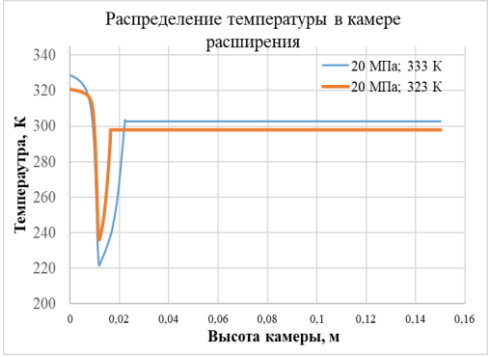
На рисунке 12 представлены результаты численного моделирования в виде профилей давления, температуры, скорости на выходе из сопла форсунки и в камере расширения.



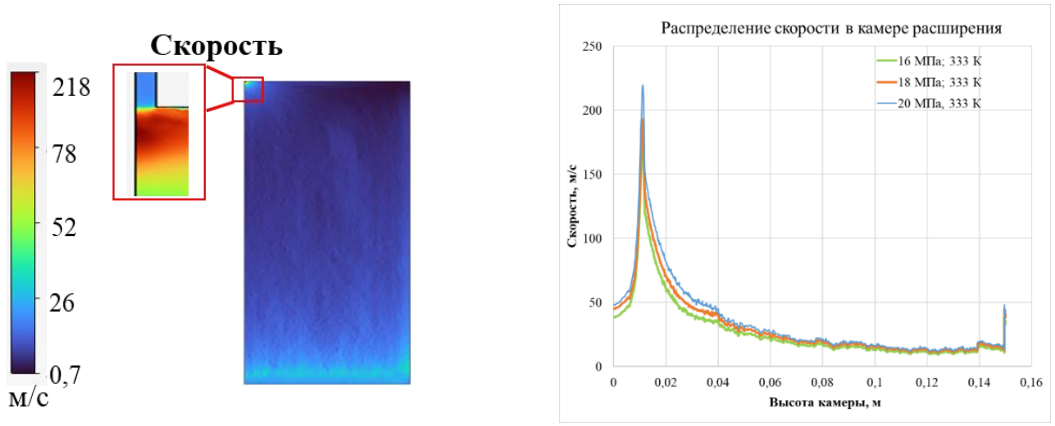


а





б



в

Рисунок 12 – Профили распределения характеристик потока в камере расширения: а – давления; б – температуры; в – скорости

По графикам распределения давления в камере расширения видно резкое падение на выходе из форсунки при распылении в камеру расширения. Температура достигает минимального значения на входе в камеру расширения, что связано с адиабатическим дросселированием, вызванным резким падением давления в этой области, затем, благодаря теплообмену между окружающей средой и расширяющимся потоком, температура повышается. После распыления диоксида углерода в камеру расширения давление понижается до атмосферного. Профиль скорости показывает максимальные значения (218 м/с) на выходе из форсунки вследствие резкого падения давления и температуры, приводящих к снижению плотности, что говорит о быстром переходе диоксида углерода в газообразное состояние. Полученные профили распределения температуры и давления CO_2 указывают на границы переходных областей, где возникают условия для зародышеобразования растворенного вещества и формирования частиц.

На 3 этапе полученные значения температуры, давления, плотности потока в камере расширения используются в качестве входных параметров в программном модуле расчета распределения частиц салициловой кислоты по размерам. Программный модуль был разработан на языке программирования Python. В программном модуле была построена расчетная область от сопла форсунки до нижней части камеры расширения. Расчетная область представляет собой ячейки, в каждой из которых устанавливаются давление, температура, скорость потока и плотность диоксида углерода. В каждой ячейке исследуемой области на основе уравнений, описывающих степень перенасыщения (уравнение 9), зародышеобразование (уравнение 10), вычисляется размер образующихся частиц (уравнение 11)

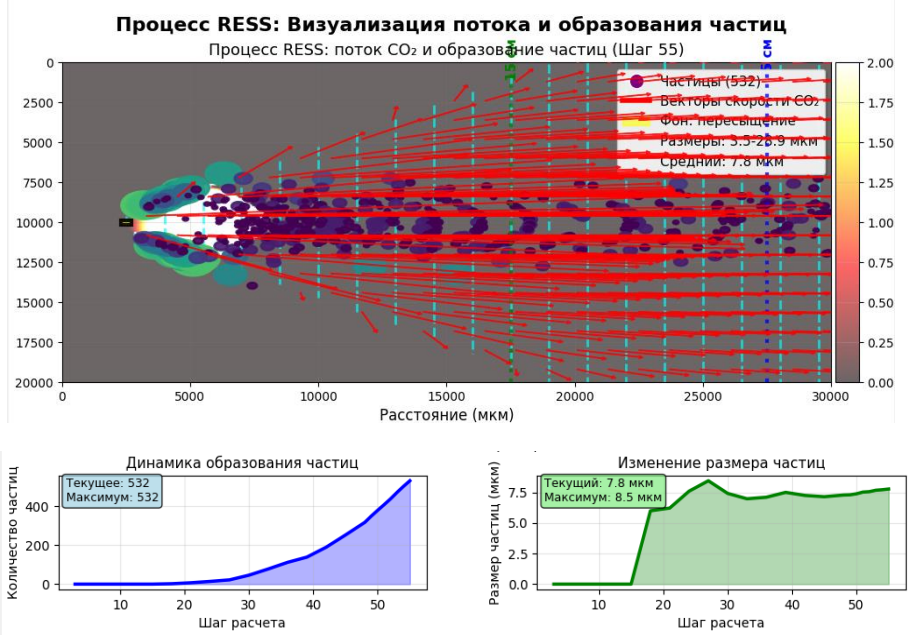
$$S = \frac{y\left(T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)\varphi\left(y,\ T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)}{y^{*}(T,\ P)\ \varphi_{\text{ид}}(y^{*},T,\ P)} \quad (9)$$

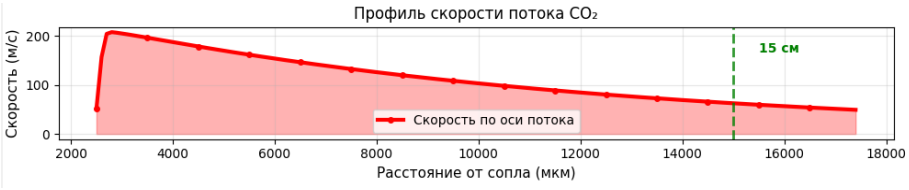
$$J = K\ exp\left(-\frac{16\pi}{3}\frac{\Omega}{(lnS)^{2}}\right);$$
$$K = \Theta\alpha_{\text{к}}V_{m}(\rho y N_{A})^{2}\sqrt{\frac{2\sigma}{kT}};\ \Omega = \frac{(\sigma^{3}{V_{m}}^{2})}{(k_{B}\ T)^{3}} \quad (10)$$

$$d_{\text{ч}} = \sqrt[3]{\frac{9D\rho(y-y^*)}{\pi V_m^{\frac{1}{3}}}}\left(\frac{3V_m^{\frac{1}{3}}}{4\pi}\right)\left(\frac{lnS}{2}\right)^{\frac{2}{3}}\exp\left(\frac{\frac{-4\pi\left(V_m^{\frac{2}{3}}\sigma\right)^3}{k_BT}}{9\left(\frac{lnS}{2}\right)^2}\right) \quad (11)$$

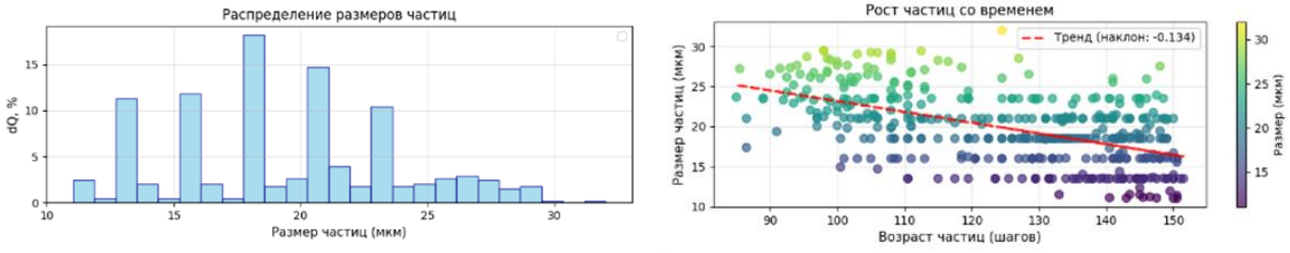
где $y\left(T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}}\right)$ – мольная доля растворенного вещества, моль/моль; $y^*(T, P)$ – равновесная мольная доля растворенного вещества, моль/моль; $\varphi\left(y, T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}}\right)$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в реальной смеси; $\varphi_{\text{ид}}(y^*, T, P)$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в идеальной смеси; Ω – коэффициент неизотермичности; $\alpha_{\text{к}}$ – коэффициент конденсации; V_m – молярный объем растворенного вещества, м^3/моль; ρ – плотность раствора, кг/м^3; $N_{\text{А}}$ – число Авогадро, σ – межфазное натяжение растворенного вещества, мН/м; $d_{\text{ч}}$ – диаметр частицы, нм; D – коэффициент диффузии растворенного вещества в CO_2 , м^2/с; k_B – постоянная Больцмана, Дж/К.

Разработанная программа состоит из вычислительного блока, где реализуется математическая модель расчета размера частиц, и блока обработки результатов расчета. В блоке обработки результатов происходит визуализация формирования и движения частиц при распылении в камеру расширения, отображаются графики распределения частиц по размерам. Во вкладке параметров процесса возможно устанавливать различные начальные значения температуры и давления процесса и запускать расчет. По мере возникновения перенасыщения и формирования частиц возможно следить за изменением скорости потока от выхода из форсунки вдоль камеры расширения (рисунок 13а), динамикой образования частиц и их размером на текущей итерации (рисунок 13б).





а



б

Рисунок 13 – Внешний вид графического пользовательского интерфейса: а – панель отображения факела распыления и образующихся частиц; б – панель отображения распределения частиц по размерам

Разработанная математическая модель позволила рассчитать размеры частиц при различных температурах (313-333 К) и давлениях (16-20 МПа) и провести сравнительный анализ медианных значений размера частиц с результатами экспериментов. В таблице 1 представлены рассчитанные относительные погрешности между экспериментальными медианными размерами частиц салициловой кислоты и рассчитанными по модели.

Таблица 1 – Сравнение экспериментальных значений размера частиц и полученных по математической модели

Температура, К	Давление, МПа	Размер частиц (d_{50}), мкм (эксперимент)	Размер частиц (d_{50}), мкм (модель)	Относительное отклонение, %
313	16	47,00	42,08	11,7
	18	40,00	36,52	9,5
	20	34,00	30,94	9,9
323	16	38,00	34,33	10,7
	18	33,00	31,07	6,2
	20	20,00	21,01	4,8
333	16	28,00	29,32	4,5
	18	22,00	19,64	12,0
	20	12,00	13,09	8,3

При сравнении экспериментальных и расчетных данных относительное отклонение составило не более 12%.

Таким образом, разработанные в четвертой главе математические модели движения СК-CO_2 в гидравлической форсунке и газообразного CO_2 в камере расширения позволили рассчитать давление, температуру, плотность и скорость потока в указанных областях.

Было показано, что максимальное падение давления и резкое уменьшение температуры наблюдаются на выходе сопла форсунки и в начальной зоне камеры расширения, что определяет область формирования перенасыщения, зародышеобразования и роста частиц. Разработанный программный модуль, реализующий модель на основе уравнений степени перенасыщения, скорости зародышеобразования и роста зародышей, позволяет проводить расчёт распределения частиц по размерам при различных температурах и давлениях на входе. Сопоставление медианных рассчитанных размеров частиц салициловой кислоты с экспериментальными данными показало, что в исследованном диапазоне параметров модель может быть использована для прогнозирования размеров частиц в процессе RESS, что позволит сократить объём экспериментальных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненных в рамках диссертационной работы исследований сформулированы следующие выводы:

1. Спроектирована лабораторная установка, состоящая из камеры расширения, в которой осуществляется эффективный сбор частиц на фильтре, системы нагрева форсунки с возможностью измерения и контроля температуры на форсунке, которая встраивается в камеру расширения; разработана общая технологическая схема реализации процесса RESS.

2. Проведен комплекс экспериментальных исследований процесса микронизации с использованием RESS на разработанной установке. Выявлены закономерности влияния температуры и давления в окрестности кроссоверной точки на размер получаемых микро- и наночастиц салициловой кислоты, фавипиравира и эритромицина. Наименьший размер частиц был получен при температуре и давлении, соответствующих максимальной растворимости веществ в СК-CO_2, так как в процессе расширения снижаются плотность и растворяющая способность CO_2, увеличивается степень перенасыщения, что приводит к росту скорости зародышеобразования, в результате чего формируются частицы меньшего размера. Выявлено, что полученные в ходе процесса RESS частицы салициловой кислоты, фавипиравира и эритромицина имеют аморфную структуру.

3. Разработана технология нанесения тонких покрытий на основе биосовместимого поликапролактона с использованием RESS, позволяющая получать покрытия толщиной в пределах 20-150 нм.

4. Разработаны математические модели движения СК-CO_2 в гидравлической форсунке и газообразного CO_2 в камере расширения при варьировании температуры и давления на входе в форсунку, позволяющие рассчитывать профили давления, температуры, плотности и скорости потока в форсунке и в объёме камеры расширения.

5. Было выявлено, что максимальное падение давления и резкое уменьшение температуры потока происходят на выходе из сопла форсунки и на входе в камеру

расширения, что указывает на область возникновения условий для перенасыщения и зародышеобразования растворенного вещества и формирования частиц. Полученные распределения характеристик потока были использованы для расчета размера частиц в программном модуле.

6. Разработан программный модуль для расчета размера частиц на основе данных, полученных из математического моделирования движения CO_2 в форсунке и камере расширения с использованием уравнений, описывающих процессы перенасыщения, зародышеобразования, роста частиц. Расчетные значения размера частиц салициловой кислоты были сопоставлены с экспериментальными; относительное отклонение составило не более 12%.

Представленные в диссертационной работе результаты исследования процесса быстрого расширения сверхкритического раствора как метода микронизации демонстрируют перспективность дальнейшего масштабирования данной технологии и её использования в фармацевтической промышленности для получения нано- и микрочастиц в аморфной форме с заданными свойствами. Разработанные математические модели могут быть использованы для прогнозирования размеров получаемых частиц, что позволит сократить объём экспериментальных исследований и сопутствующие затраты.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цыганков П.Ю., **Кислинская А.Ю.,** Пашкин Е.А., Меньшутина Н.В. Принципы работы и оборудование сверхкритических процессов для получения нано- и микрочастиц, волокон, пленок // Химическая промышленность сегодня. – 2024. – №1. – С. 24-33. (Chemical Abstracts)

2. Цыганков П. Ю., **Кислинская А. Ю.,** Пашкин Е. А., Меньшутина Н. В. Процессы микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритических растворов // Химическая промышленность сегодня. – 2024. – №3. – С. 15-21. (Chemical Abstracts)

3. Tsygankov P.Yu., **Kislinskaya A.Yu.,** Pashkin E.A., Menshutina N.V. Study of Favipiravir Micronization by Rapid Expansion of a Supercritical Solution // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. – 2024. – Vol. 58, No.5. – P. 1584-1593. – https://doi.org/10.1134/S0040579525600846 (Web of Science, Scopus)

4. Митрофанов С. А., Пашкин Е.А., **Кислинская А.Ю.**, Цыганков П.Ю. Быстрое расширение сверхкритического раствора для микронизации рифабутина // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Т. 37, №.4 (266). – С. 137-140.

5. **Кислинская А.Ю.**, Парфильева Я.В., Цыганков П.Ю. Микронизация фавипиравира с использованием быстрого расширения сверхкритического раствора // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Т. 38, №.9. – С. 47-50.

6. Митрофанов С. А., Пашкин Е.А., **Кислинская А.Ю.,** Цыганков П.Ю., Меньшутина Н.В. Разработка процесса микронизации рифабутина с использованием

быстрого расширения сверхкритического раствора // Материалы XII научно-практической конференции с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (03-08 июля 2023 г.), Тверь. – Москва: ЗАО «Шаг», 2023. – С.325-327.

7. **Кислинская А.Ю.,** Парфильева Я.В., Цыганков П.Ю., Меньшутина Н.В. Исследование процесса микронизации салициловой кислоты с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора // Сверхкритические флюидные технологии в решении экологических проблем: Материалы докладов XV Всероссийской школы-конференции молодых учёных имени В.В. Лунина (01-03 июля 2024 г.), Иваново. – Иваново: АО «Ивановский издательский дом», 2024. – С.106-109.

8. **Кислинская А.Ю.,** Цыганков П.Ю., Парфильева Я.В., Меньшутина Н.В. Процесс микронизации эритромицина с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора // Материалы XIII научно-практической конференции с международным участием «Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации» (29 сентября – 04 октября 2025 г.), Кострома. – Москва: ЗАО «Шаг», 2025. – С. 88-89.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023669599 Российская Федерация. Программа для расчета растворимости изониазида в среде сверхкритического диоксида углерода : № 2023668677 : заявл. 11.09.2023 : опубл. 18.09.2023 / **А. Ю. Кислинская,** П. Ю. Цыганков, Е. А. Пашкин, Н. В. Меньшутина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева".

2. Патент на полезную модель № 237116 U1 Российская Федерация, МПК B01J 3/00, B82Y 40/00. Устройство для процесса микронизации с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора : заявл. 09.12.2024 : опубл. 10.09.2025 / А. Ю. Кислинская, П. Ю. Цыганков, Е. А. Пашкин, Н. В. Меньшутина ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».