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

Научный руководитель:

кандидат технических наук

Цыганков Павел Юрьевич

Москва – 2026

Оглавление

Введение 4

Глава 1. Литературный обзор 11

1.1 Процессы микронизации активных фармацевтических субстанций 13

1.2 Сверхкритические флюидные технологии 17

1.2.1 Сверхкритический флюид 17

1.2.2 Растворимость веществ в сверхкритическом флюиде 19

1.3 Методы сверхкритической микронизации 21

1.3.1 Процесс осаждения с помощью сверхкритического антирастворителя 23

1.3.2 Процесс образования частиц из газонасыщенных растворов 27

1.3.3 Процесс быстрого расширения сверхкритических растворов 29

1.4 Влияние параметров процесса на характеристики получаемых частиц 35

1.5 Методы микронизации с использованием технологии RESS и ее модификаций 41

1.6 Подходы к моделированию гидродинамики потока диоксида углерода в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора 48

1.7 Постановка цели и задач исследования 62

Глава 2. Разработка лабораторной установки для проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора 63

Глава 3. Экспериментальная часть 72

3.1 Экспериментальные и аналитические исследования по микронизации салициловой кислоты 72

3.2 Микронизация эритромицина при варьировании параметров процесса 91

3.3 Микронизация фавипиравира при варьировании параметров процесса 96

3.4 Получение полимерных покрытий методом быстрого расширения сверхкритического раствора 106

Глава 4. Математическое моделирование процесса быстрого расширения сверхкритического флюида 112

4.1 Математическое моделирование движения диоксида углерода в гидравлической форсунке 115

4.2 Математическое моделирование движения диоксида углерода в камере расширения 124

4.3 Расчет размера частиц с использованием программного модуля 128

Заключение 140

Список принятых обозначений и сокращений 142

Список литературы 146

Введение

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-CO2 в гидравлической форсунке и газообразного CO2 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.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 2.6.13. Процессы и аппараты химических технологий в части: 3 – «Способы, приемы, методология исследования гидродинамики движения жидкости, газов,

перемещение сыпучих материалов в технологических аппаратах и схемах», 4 – «Способы, приемы, методология исследования химических, тепловых, массообменных и совмещенных процессов, совершенствование их аппаратурного оформления», 14 – «Создание новых процессов и аппаратов в химической технологии, позволяющих получать изделия заданного состава и формы на основе различных материалов».

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.

Благодарности.

Автор выражает глубокую благодарность заведующему кафедрой химического и фармацевтического инжиниринга, д.т.н., профессору Н.В. Меньшутиной за научное становление и оказанную помощь при выполнении диссертационной работы.

Особая благодарность научному руководителю к.т.н., доценту кафедры химического и фармацевтического инжиниринга П.Ю. Цыганкову за помощь, поддержку, наставничество в течение всего научного пути.

Искреннюю признательность за помощь и обсуждение результатов экспериментальных исследований и математического моделирования автор выражает к.т.н., младшему научному сотруднику кафедры химического и фармацевтического инжиниринга М.С. Мочаловой, к.т.н., старшему преподавателю кафедры химического и фармацевтического инжиниринга Е.К. Моховой и всем сотрудникам и аспирантам кафедры химического и фармацевтического инжиниринга, принимавшим участие в рассмотрении научных результатов.

Глава 1. Литературный обзор

Процессы получения нано- и микроразмерных объектов активно развиваются для различного промышленного применения. Всестороннее изучение заключается в объединении экспериментальных, статистических исследований процесса [1], характеристик получаемого материала с методами математического моделирования и оптимизации [2,3]. Перспективность применения данных материалов обусловлена их уникальными физико-химическими, каталитическими, оптическими, механическими свойствами, что делает их востребованными при разработке высокоэффективных и функциональных материалов различного назначения [4,5]. Улучшенные характеристики наноразмерных материалов объясняются увеличением удельной поверхности, высокой реакционной и адсорбционной способностью, снижением температуры плавления, увеличением прочности и твердости.

Такие наноматериалы, как углеродные нанотрубки, графен, находят применение в электронике, делая устройства более компактными, энергоэффективными [6]; наноразмерные структуры обеспечивают высокую чувствительность к химическим и физическим воздействиям, позволяют создавать портативные анализаторы окружающей среды и биосенсоры [7]. Для химической промышленности возможно получать нано- и микрочастицы полимеров, катализаторов.

Улучшенными свойствами обладают не только наночастицы, но и другие структуры, такие как нановолокна [8], тонкие защитные пленки, используемые, например, в медицине в качестве ранозаживляющих пленок, защитных покрытий [9], а также антибактериальных покрытий для имплантатов [10]. Кроме того, возможно изменение функциональных и эксплуатационных характеристик (гидрофобности, биосовместимости, селективности) путем регулирования их структуры, формы и состава [11,12] .

Одной из самых распространенных областей получения и применения нано- и микрочастиц является фармацевтическая промышленность. Основная

проблема при получении новых АФС заключается в их низкой биодоступности. Биодоступность зависит от нескольких факторов, включая растворимость в физиологических жидкостях, скорость растворения, проницаемость АФС. В связи с этим существует биофармацевтическая классификационная система (БКС) АФС в зависимости от их растворимости и проницаемости (рисунок 1.1) [13]. В соответствии с данной классификацией АФС подразделяют на класс 1 (высокая растворимость и высокая проницаемость), к нему относятся амоксициллин, левофлоксацин. Класс 2 (низкая растворимость и высокая проницаемость) – салициловая кислота, диклофенак, ибупрофен. Класс 3 (высокая растворимость и низкая проницаемость) – эритромицин, 5-фторурацил, ацетаминофен и класс 4 (низкая растворимость и низкая проницаемость) – апрепитант, паклитаксел, фавипиравир [13, 14].



Рисунок 1.1 – Биофармацевтическая классификационная система активных фармацевтических субстанций [13]

Вещества класса 2 обладают высокой проницаемостью, однако их основным ограничивающим фактором для всасывания является низкая растворимость. Низкая растворимость АФС в воде является фактором, ограничивающим её высвобождение и последующее распределение в области

введения. Небольшое количество растворённого вещества ограничивает диффузионный перенос и способно привести к недостаточной терапевтической концентрации в зоне действия АФС [15]. Среди имеющихся АФС к плохо растворимым принадлежат 30 %, к АФС и с плохой растворимостью, и с плохой проницаемостью – 10 %. При этом среди разрабатываемых АФС к 4-му классу относятся 20 % [16]. Для увеличения растворимости, проницаемости и биодоступности необходимы эффективные подходы и новые технологии [17].

1.1 Процессы микронизации активных фармацевтических субстанций

Одним из эффективных методов повышения растворимости АФС в биологических жидкостях является увеличение площади поверхности путем микронизации и получение АФС с частично или полностью аморфной структурой [18]. Аморфизация АФС является эффективным подходом к повышению их растворимости и скорости растворения за счёт перевода вещества в термодинамически менее стабильное, но более энергетически выгодное для растворения состояние [19]. В отличие от кристаллических форм, аморфные не обладают кристаллической решёткой, что устраняет необходимость преодоления энергии решётки при растворении и снижает энергетический барьер перехода молекул в раствор. Повышенная подвижность молекул и отсутствие упорядоченной структуры ускоряют диффузию вещества в растворитель, интенсифицируя массоперенос. В совокупности эти факторы обеспечивают увеличение растворимости, хотя высокая свободная энергия аморфных форм требует применения подходов к их стабилизации из-за склонности к агломерации [20].

Получение микронизированных частиц может осуществляться различными технологическими способами, выбор которых определяется требованиями к размеру, структуре и другим характеристикам получаемых частиц [21,22].

Наиболее распространенные процессы прямого измельчения крупных частиц реализуются механическими методами. В процессе обработки к материалу подводится энергия, вызывающая разрушение его структуры под действием ударных, истирающих или сдвиговых напряжений. В результате исходные частицы или их агломераты распадаются на частицы меньшего размера [21,22].

К таким процессам относят гомогенизацию под высоким давлением (20-150 МПа) [22], при которой суспензия или эмульсия многократно подается под давлением с помощью поршневого насоса через узкий канал, размер которого регулируется клапаном, в результате чего создаются высокие градиенты скорости, возникают интенсивные сдвиговые напряжения, турбулентность и кавитация. Совокупность этих воздействий приводит к разрушению агломератов, дроблению капель дисперсной фазы до размеров от 1 до 3 мкм [23]. Процесс возможно проводить в непрерывном режиме, получая частицы с узким распределением по размерам. Однако процесс сопровождается интенсивным нагревом подаваемой среды в зоне клапана, требующим охлаждения при работе с термочувствительными системами, износом клапана при значительно высоких давлениях. В некоторых случаях необходимо предварительно проводить диспергирование, фильтрацию суспензий и эмульсий для предотвращения засорения канала крупными частицами.

Другим распространенным механическим методом микронизации в промышленности является измельчение частиц в шаровых мельницах [24,25], где основным рабочим элементом является вращающийся цилиндрический барабан, частично заполненный мелющими телами (стальными, керамическими или стеклянными шарами). В ходе процесса при движении шары оказывают на частицы материала ударное, истирающее и раздавливающее воздействие. В результате многократных столкновений шаров между собой и с частицами происходит постепенное разрушение частиц и уменьшение их размера. Процесс измельчения может происходить

как в сухой среде, так и в присутствии жидкости, что часто используется при получении суспензий или паст [26].

Механическое измельчение сухих частиц проводится в струйных мельницах, где измельчение происходит за счёт столкновения частиц между собой в высокоскоростном газовом потоке [27]. Принцип работы основан на использовании энергии сжатого газа, а не движущихся частей и измельчающих тел. В большинстве современных струйных мельниц дополнительно установлена сепарационная камера, задача которой заключается в разделении частиц по размеру. Мелкие частицы уносятся газовым потоком из камеры и выводятся как готовый продукт, при этом более крупные частицы возвращаются в зону интенсивного помола и повторно подвергаются измельчению. Благодаря этому возможно получать порошки с размером частиц в диапазоне от 1 до 10 мкм. Размер получаемых частиц регулируется давлением и расходом газа, конфигурацией сопел, а также скоростью подачи материала [28].

Данный процесс практически исключает загрязнение продукта посторонними примесями, что особенно важно при производстве АФС, возможно использование инертных газов, например, азота, что позволяет безопасно измельчать взрывоопасные или склонные к окислению порошки.

Недостатками данного процесса являются высокое энергопотребление, связанное с необходимостью поддержания потоков сжатого газа; неоднородность размера и формы получаемых частиц; высокая скорость потока сжатого газа (более 100 м/с в зависимости от типа мельницы) [29]; ограничения по свойствам микронизируемых веществ, а именно: очень плотные, высокопрочные, пластичные или липкие вещества измельчаются хуже, возможна их агломерация, налипание и снижение эффективности процесса; возможность измельчения только тех веществ, влажность которых не более 1–2 %. В случае необходимости исходные вещества предварительно должны быть высушены [30].

Одним из вариантов получения микрочастиц является использование методов, основанных на предварительном переводе исходного вещества в раствор и последующем удалении растворителя. При распылении раствора происходит его дробление на отдельные капли, после чего в процессе сушки растворитель удаляется, а растворённое вещество формирует дисперсную фазу. К данному подходу относятся распылительная и распылительно-сублимационная сушка и другие различные модификации распылительных процессов, предусматривающие изменение условий удаления растворителя [22, 23, 31]. Их применение позволяет контролировать характеристики получаемого порошка, в том числе размер и морфологию частиц, а также обеспечивает возможность масштабирования технологического процесса.

Вместе с тем использование растворения исходного вещества накладывает определённые ограничения. Применение органических растворителей требует их последующего удаления и контроля остаточного содержания в получаемом порошке, что существенно при использовании токсичных соединений, например 1,2-дихлорэтана [22]. Кроме того, воздействие высоких температур может ограничивать применение данного подхода для веществ, склонных к термической деградации. Таким образом, выбор условий процесса должен учитывать не только требуемые характеристики дисперсной системы, но и физико-химические свойства микронизируемого вещества [22].

С использованием обычной распылительной сушки возможно получать частицы размером не менее 2 мкм [32]. В работе [33] описывается модифицированная установка для проведения распылительной сушки, позволяющая получать частицы размером 0,3-5 мкм. Модификация обычной распылительной сушилки заключается в изменении распыляющего устройства и способа сбора частиц. Вместо стандартных форсунок используется вибрационная сетка, состоящая из множества отверстий размером несколько микрометров для распыления раствора, которая

приводится в колебание пьезоэлектрическим приводом с ультразвуковой частотой около 60 кГц, что позволяет формировать капли значительно меньшего размера по сравнению с обычными форсунками. Образовавшиеся капли поступают в сушильную камеру, где контактируют с потоком нагретого сушильного газа (обычно воздуха или инертного газа), который подается в камеру ламинарным потоком. При контакте капель с нагретым газом происходит быстрое испарение растворителя и формирование мелких твердых частиц. Кроме того, применяется электростатический коллектор, обеспечивающий эффективное улавливание мелкодисперсных частиц, которые в обычных циклонных сепараторах практически не отделяются от газового потока. Однако процесс ограничен невысокой производительностью, повышение которой при сохранении однородности размера капель и ламинарного потока сушильного газа является технически непростой задачей, поэтому пригоден в основном для лабораторных исследований. Вибрационная сетка подвержена засорению в процессе распыления, особенно при работе с суспензиями и растворами с высокой вязкостью.

1.2 Сверхкритические флюидные технологии

1.2.1 Сверхкритический флюид

Среди перспективных подходов к получению нано- и микрочастиц выделяют методы, основанные на использовании СКФ, позволяющие получать частицы с контролируемыми размером, структурой, фазовым составом [15]. Данные процессы основаны на возможности регулирования плотности, диффузионных свойств и растворяющей способности СКФ, в частности СК-CO_2, посредством изменения температуры и давления процесса [15, 34], что и позволяет получать частицы с заданными характеристиками [15, 35, 36]. Низкая температура ($T_к$ = 304 К) перехода CO_2 в сверхкритическое состояние обуславливает возможность работы с термолабильными соединениями [22, 37].

Сверхкритические флюиды характеризуются совокупностью физико-химических свойств, занимающих промежуточное положение между свойствами жидкостей и газов [22, 38]. По сравнению с жидкостью для них характерны относительно низкая вязкость и более высокая подвижность молекул, что способствует ускоренному массообмену и переносу вещества в процессе диффузии. Одновременно достаточно высокая плотность СКФ обеспечивает растворяющую способность, которую можно изменять при варьировании давления и температуры процесса [22, 39, 40]. Совокупность перечисленных свойств определяет перспективность использования СКФ в процессах получения микро- и нанодисперсных материалов.

Как было сказано ранее, CO_2 обладает низкой критической температурой и относительно невысоким критическим давлением (7,38 МПа), что способствует его широкому использованию в качестве СКФ [22, 38, 41]. На рисунке 1.2 представлена фазовая диаграмма CO_2.

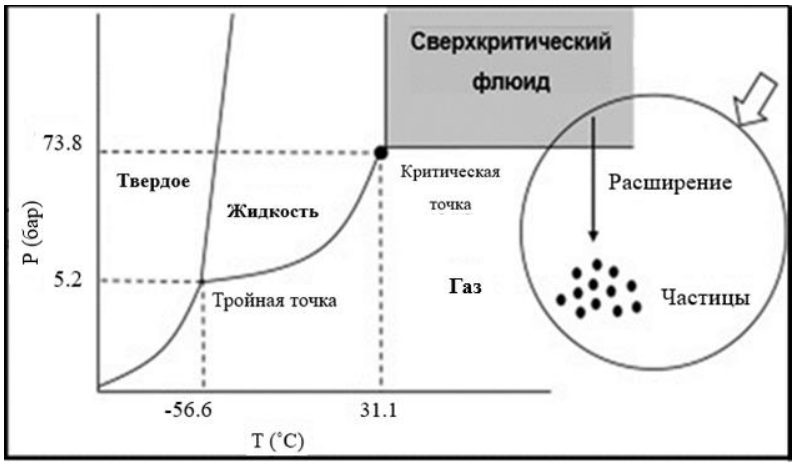


Рисунок 1.2 – Фазовая диаграмма CO_2 [18,22]

Кроме того, CO_2 малотоксичен, негорюч, имеет низкую стоимость и является химически инертным [18].

При проведении процесса микронизации с использованием сверхкритических технологий важно установить значения растворимости используемых веществ в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-CO_2) при различных температурах и давлениях. Для чего необходимо проведение серии экспериментальных исследований в заданном диапазоне технологических

параметров [22, 42].

1.2.2 Растворимость веществ в сверхкритическом флюиде

Для процесса RESS первоначальным и ключевым этапом является исследование фазовых равновесий и растворимости вещества в СК-CO_2 [43, 44]. На растворимость микронизируемого вещества оказывают влияние два основных фактора: плотность СК-CO_2 и давление насыщенных паров растворенного вещества. В свою очередь плотность и давление насыщенных паров растворенного вещества значительно зависят от давления и температуры процесса [45]. Повышение давления при постоянной температуре увеличивает плотность и растворимость вещества в СК-CO_2 [22]. При повышении давления расстояние между молекулами сокращается, что усиливает межмолекулярные взаимодействия, повышая плотность и растворяющую способность СК-CO_2. При этом с увеличением температуры, с одной стороны, уменьшается плотность СК-CO_2, что снижает его растворяющую способность, с другой стороны, при большем увеличении температуры происходит рост давления насыщенных паров растворённого компонента (рисунок 1.3), что способствует растворению в СК-CO_2.

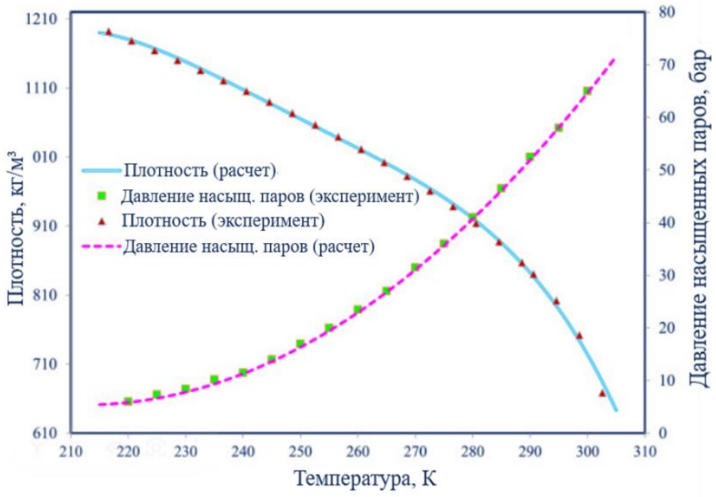


Рисунок 1.3 – Графики зависимости плотности CO_2 и давления насыщенных паров растворенного вещества от температуры [46]

Такое конкурирующее влияние температуры на растворимость приводит к тому, что повышение температуры способствует увеличению или уменьшению растворимости вещества в СК-CO_2 в зависимости от рабочего давления (рисунок 1.4) [47]. Подтверждается существование перекрестной (кроссоверной) точки, соответствующей определенному для каждого вещества давлению, где изменяется влияние температуры на растворимость [48, 49].

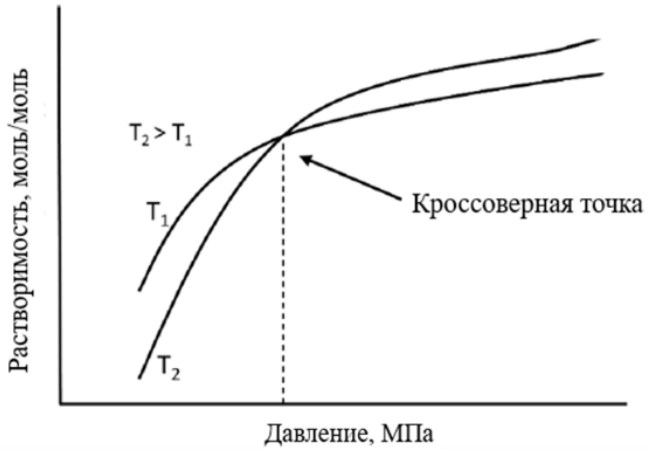


Рисунок 1.4 – Схематический график, показывающий влияние температуры на растворимость выше и ниже кроссоверной точки [18]

Так, ниже давления, соответствующего кроссоверной точке, с ростом температуры растворимость вещества в СК-CO_2 уменьшается, так как в данной области преобладает влияние плотности. Выше кроссоверной точки с повышением температуры растворимость вещества в СК-CO_2 возрастает [50-53].

При построении графика зависимости растворимости от давления на изотермах могут возникать две кроссоверные точки, соответствующие нижнему и верхнему давлению перехода [54, 55].

Растворимость вещества в СК-CO_2 определяет степень перенасыщения раствора при расширении. Чем больше вещества растворено в СК-CO_2, тем выше степень перенасыщения, что усиливает скорость зародышеобразования и увеличивает число самих образующихся зародышей [47]. При изменении

давления и температуры растворимость определяется тем, какой из двух конкурирующих эффектов, изменение плотности СК-CO_2 или изменение давления насыщенных паров растворённого компонента, доминирует при используемых параметрах.

1.3 Методы сверхкритической микронизации

В зависимости от природы микронизируемого вещества, полярности его молекулы и растворимости в СКФ может быть выбран различный метод сверхкритической микронизации. Методы микронизации, основанные на использовании СК-CO_2, подразделяются в соответствии с его функциональной ролью в процессе [22, 56] (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Методы микронизации в зависимости от роли СК-CO_2

Основная роль СК-CO_2	Сокращенное название	Полное название процесса
Антирастворитель	SAS	Осаждение с помощью сверхкритического антирастворителя
	GAS	Метод с использованием газа-антирастворителя
	SEDS	Улучшенная дисперсия раствора с помощью сверхкритических флюидов
Растворенное вещество в диспергируемом материале	PGSS	Образование частиц из газонасыщенных растворов
Растворитель	RESS	Быстрое расширение сверхкритических растворов

СК-CO_2 используется как антирастворитель в процессах микронизации веществ, которые плохо растворимы в самом СК-CO_2. При этом в данных процессах микронизированное вещество предварительно растворяется в подходящем органическом растворителе. В процессах образования частиц из газонасыщенных растворов СК-CO_2 используется в качестве растворенного вещества [22, 57]. Такие процессы подходят для микронизации некоторых полимеров, инкапсуляции активных фармацевтических субстанций в полимерные матрицы, получения композиций. В основе процесса образования

частиц из газонасыщенных растворов лежит способность СКФ понижать температуру плавления веществ [58]. В процессе быстрого расширения сверхкритического раствора СК-CO_2 является растворителем. Процесс основан на том, что CO_2 в сверхкритическом состоянии обладает высокой плотностью и способен растворять ряд неполярных соединений [22] (рисунок 1.5).

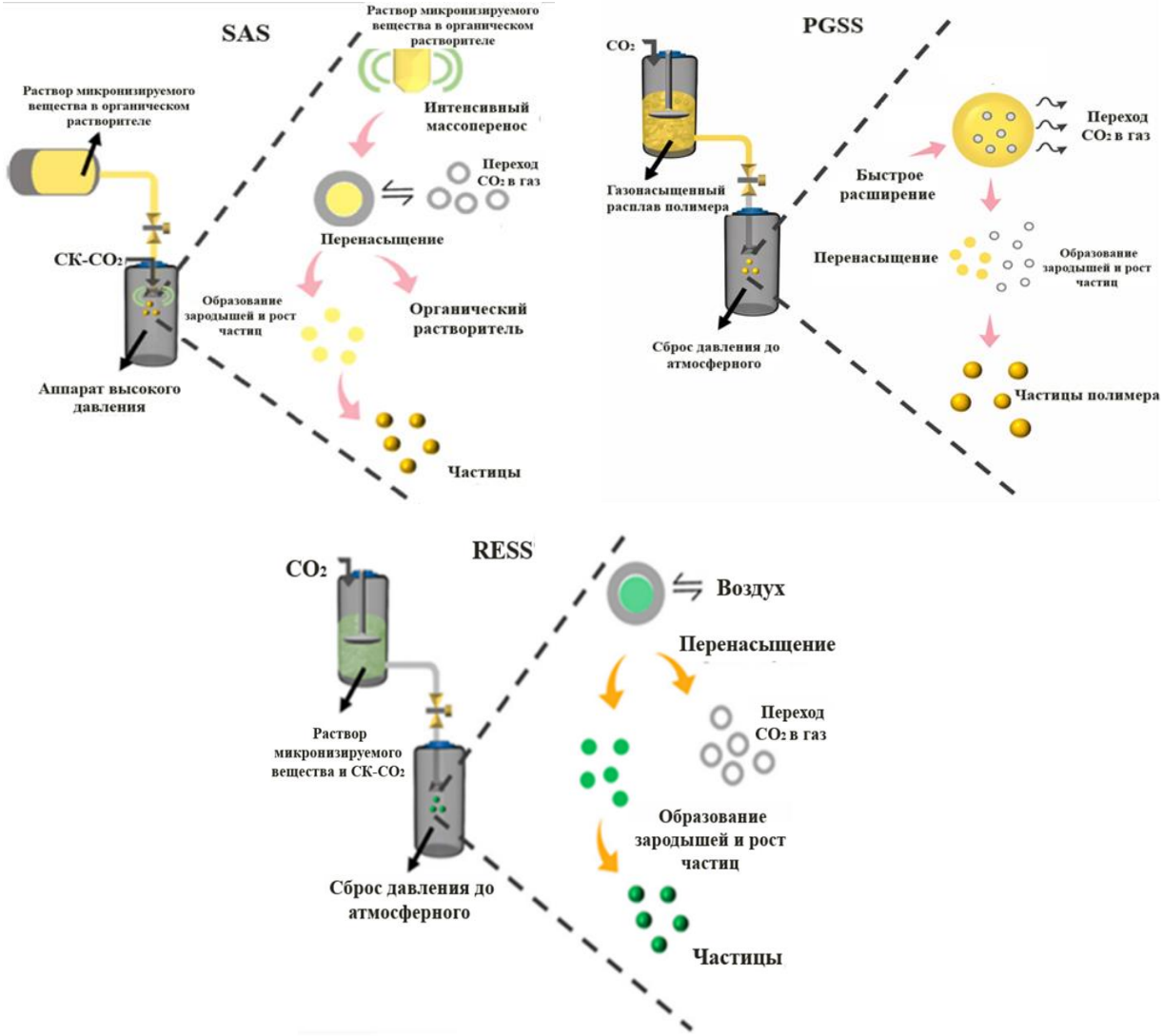


Рисунок 1.5 – Схематическое представление процессов сверхкритической микронизации и соответствующие им механизмы образования частиц [56]

Возможность применения рассматриваемых технологий продемонстрирована как для АФС, так и для полимерных материалов различной природы. В литературе описана микронизация полиолефинов и фторполимеров [59,60], а также биополимеров [61,62].

При этом варьирование температуры и давления процесса, концентрации растворённого вещества, характеристик сопла и режима распыления позволяет изменять скорость перенасыщения, зародышеобразования и роста частиц. В зависимости от свойств микронизируемых веществ и выбранных параметров процесса могут формироваться как частицы, так и волокна, плёнки или покрытия [22, 63].

1.3.1 Процесс осаждения с помощью сверхкритического антирастворителя

Для веществ, характеризующихся низкой растворимостью в СК-CO_2, но хорошо растворимых в органических средах, может быть использован метод сверхкритического антирастворителя (SAS). В этой технологии диоксид углерода выполняет функцию антирастворителя, а микронизируемое вещество предварительно растворяется в органическом растворителе. Перед осаждением в аппарат подается СК-CO_2 при заданных температуре и давлении. Затем раствор с микронизируемым веществом вводится через распыляющее устройство в аппарат с СК-CO_2. В результате взаимодействия двух фаз происходит интенсивное взаимное перераспределение компонентов: органический растворитель переходит в сверхкритическую фазу, тогда как растворимость микронизируемого вещества в образующейся смеси уменьшается. При этом происходит быстрое достижение состояния перенасыщения, что приводит к зародышеобразованию и последующему формированию нано- и микрочастиц из раствора [22, 47, 64].

На размер получаемых частиц оказывают влияние давление и температура процесса, содержание вещества в исходном растворе, скорость его подачи, физико-химические свойства растворителя, а также конструкция распылительного устройства. В качестве органического растворителя применяются метанол, этанол, ацетон, диметилсульфоксид, при этом их выбор определяется не только способностью растворять микронизируемое вещество, но и способностью хорошо растворяться в СК-CO_2. При выборе условий процесса необходимо обеспечить низкую растворимость микронизируемого

вещества в СК-CO_2 и эффективное удаление органического растворителя из дисперсной системы [22, 65, 66].

Принципиальная схема установки для реализации процесса осаждения с помощью сверхкритического антирастворителя представлена на рисунке 1.6.

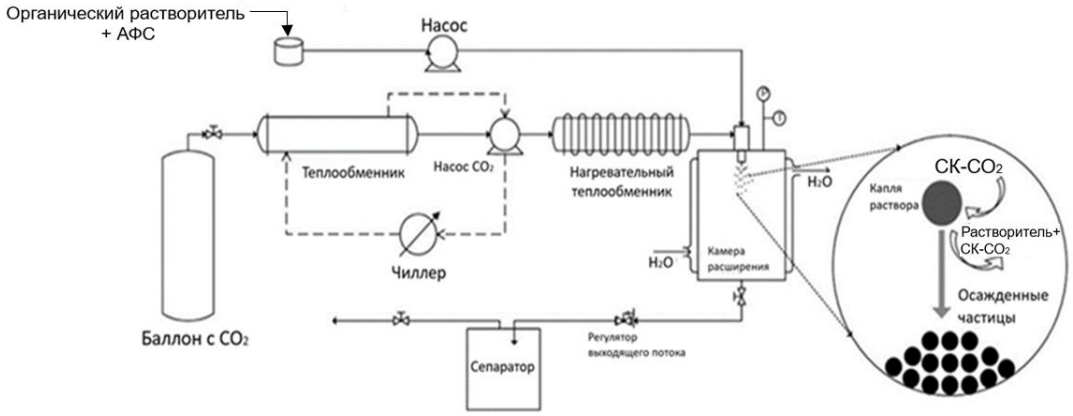


Рисунок 1.6 – Принципиальная схема процесса осаждения с помощью сверхкритического антирастворителя [67]

Применение СК-CO_2 в качестве антирастворителя позволяет реализовывать процессы микронизации в периодическом, полунепрерывном и непрерывном режимах [64]. Для периодического процесса, используемого в методе GAS, раствор микронизируемого вещества в органическом растворителе загружается в рабочую камеру, куда затем подаётся СК-CO_2. В технологии SAS CO_2 непрерывно подается в камеру с помощью насоса высокого давления при осуществлении контроля давления и температуры внутри камеры. При достижении заданных температуры и давления раствор с микронизируемым веществом распыляется в камеру через форсунку с установленным расходом, при этом распыление обеспечивает интенсивный массообмен и формирование частиц. Подачу потоков возможно проводить как сонаправленно, так и противотоком. Изменяя расходы потока СК-CO_2, раствора с микронизируемым веществом и их соотношение, возможно управлять процессом формирования частиц [22].

Возможность получения наноразмерных прекурсоров методом SAS продемонстрирована на примере ацетата цинка [68]. Исходное вещество

представляло собой крупнокристаллический порошок, тогда как целью обработки являлось формирование высокодисперсного продукта с развитой удельной поверхностью, пригодного для последующего синтеза фотокатализатора на основе оксида цинка [22].

В работе [68] описывается, что предварительно ацетат цинка был растворен в диметилсульфоксиде (ДМСО). В камере для осаждения частиц объёмом 500 $см^3$ были установлены рабочие параметры процесса, равные 313 К и 15 МПа. Раствор подавали с расходом 1 $см^3$/мин через сопло форсунки диаметром 100 мкм, а поток CO_2, выполнявшего функцию антирастворителя, составлял 30 г/мин. В зоне распыления происходил контакт капель раствора с СК-CO_2, сопровождавшийся взаимной диффузией ДМСО и СК-CO_2 и осаждением микронизируемого вещества. Сформировавшиеся частицы удерживались на фильтре из нержавеющей стали с размером отверстий 0,1 мкм. Образующаяся смесь CO_2 и растворителя затем направлялась в сепаратор для разделения. При выбранных условиях средний размер частиц ацетата цинка составил 54 нм [22, 42].

Периодический вариант технологии (GAS) был применён для микронизации красителя хинолинового жёлтого [66]. Такой подход представляет интерес для пигментов и красителей, которые мало растворимы в СК-CO_2, но способны растворяться в органических средах.

Исследование было выполнено с использованием раствора красителя в ДМСО, помещённого в камеру объёмом 100 $см^3$. После стабилизации температуры и расхода CO_2 (1 г/мин) его вводили в аппарат, содержащий исходный раствор. Процесс проводили при изменении давления в интервале 10-15 МПа, температуры – 308-328 К и начальной концентрации красителя – 10–50 мг/$см^3$. По окончании процесса и сброса давления полученные частицы собирали с металлокерамического фильтра с размером пор 0,2 мкм. В результате были сформированы частицы со средним размером от 0,13 до 0,57 мкм. Снижение температуры, повышение давления и уменьшение начальной

концентрации раствора способствовали образованию более мелких частиц с более узким распределением по размеру и однородной структурой. Наименьший размер частиц, равный 125 нм, был получен при 318 К, 15 МПа и концентрации красителя 10 мг/мл [22].

Процессы микронизации с использованием СК-CO_2 позволяют получать нано- и микрочастицы, в том числе полярных и высокомолекулярных веществ, которые не растворяются в СК-CO_2. На основные характеристики частиц влияют давление, температура, концентрации раствора и СК-CO_2, скорость подачи компонентов, состав растворителя. Регулирование данных параметров позволяет получать частицы с заданными размерными характеристиками. В отличие от методов, где требуется интенсивное нагревание для удаления растворителя, SAS может проводиться при сравнительно невысоких температурах.

Вместе с тем применение процессов SAS и GAS предполагает использование жидких органических растворителей, поэтому необходимо контролировать их остаточное содержание в частицах. Содержание остаточного растворителя в получаемых частицах может быть снижено посредством оптимизации условий процесса, в частности давления и температуры, а также увеличения эффективности контакта между растворителем и СК-CO_2 [42]. Формирование агломератов также может происходить вследствие неполного удаления растворителя из частиц или неправильно подобранных условий осаждения.

Одним из вариантов реализации данного подхода является технология улучшенной дисперсии раствора с использованием сверхкритических флюидов (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids, SEDS). В данном процессе раствор микронизируемого вещества и СК-CO_2 одновременно поступают в камеру через коаксиальное сопло, благодаря чему повышается степень диспергирования раствора, что увеличивает поверхность контакта,

ускоряет взаимную диффузию растворителя и CO_2, способствует быстрому достижению перенасыщения и образованию мелких частиц [22, 69, 70].

1.3.2 Процесс образования частиц из газонасыщенных растворов

В технологии образования частиц из газонасыщенных растворов (PGSS) диоксид углерода выполняет роль растворенного вещества. Исходный материал, например полимер или жирная кислота, вначале переводится в расплав в аппарате высокого давления. Затем в полученный расплав при определенных температуре и давлении вводится СК-CO_2, который растворяется в нём до достижения насыщения и одновременно может снижать вязкость системы. Образовавшаяся газонасыщенная смесь направляется через сопло в камеру расширения [22]. При этом резкое падение давления сопровождается интенсивным охлаждением расплава, что приводит к его диспергированию и формированию твёрдых частиц [71,72]. Принципиальная схема установки PGSS представлена на рисунке 1.7.

В исследовании [72] методом PGSS были получены микрочастицы, представляющие собой лецитин, инкапсулированный в матрицу полиэтиленгликоля (ПЭГ).

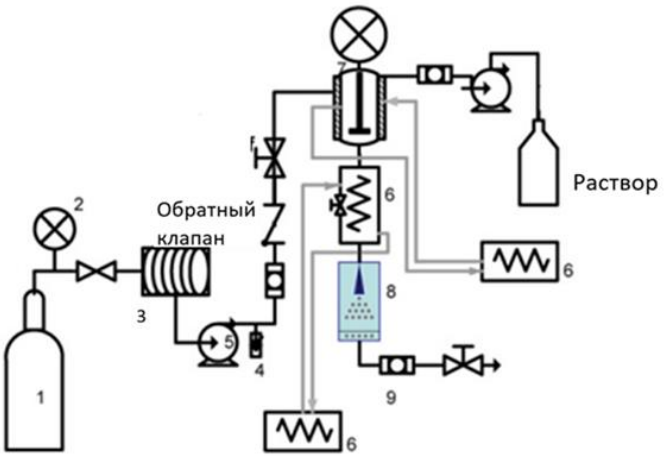


Рисунок 1.7 – Принципиальная схема установки процесса образования частиц из газонасыщенных растворов:

1 – баллон с CO_2; 2 – манометр; 3 – теплообменник; 4 – предохранительный клапан; 5 – насос; 6 – нагревательный теплообменник; 7 – аппарат высокого давления; 8 – сепаратор; 9 – фильтр

На начальном этапе в аппарат высокого давления подавался CO_2 до достижения установленного значения давления. Затем лецитин и ПЭГ в массовом соотношении 1:10 нагревались до образования расплава, в который при непрерывном перемешивании вводился СК-CO_2. Насыщение расплава диоксидом углерода осуществлялось в течение 1 ч. При проведении экспериментов исследовалось влияние основных технологических параметров процесса: давления в диапазоне 20–30 МПа, температуры 313–323 К, диаметра сопла форсунки 250 и 300 мкм и интенсивности перемешивания, составлявшей 200–400 об/мин. После достижения необходимых условий полученный раствор подвергался распылению через форсунку, сопровождавшемуся расширением СК-CO_2 и образованием частиц лецитина в полимерной матрице. В зависимости от выбранных параметров процесса средний размер полученных частиц находился в пределах от 0,74 до 1,62 мкм. Минимальный средний диаметр частиц наблюдался при температуре и давлении, соответствующих наибольшей плотности СК-CO_2, скорости перемешивания 400 об/мин и использовании форсунки с диаметром сопла 250 мкм [22]. Эти условия способствуют более полному насыщению расплава диоксидом углерода и его более интенсивному расширению при сбросе давления.

В процессе PGSS диоксид углерода растворяется в расплаве или каком-либо вязком веществе и используется для его микронизации при расширении, поэтому исходное вещество не должно растворяться в СК-CO_2. При этом отсутствует необходимость использования жидких органических растворителей. Расход CO_2 в процессе PGSS обычно ниже, чем в ряде технологий, где СКФ выступает растворителем или антирастворителем. Варьирование давления, температуры, состава расплава и условий распыления позволяет изменять размер, распределение по размерам, внутреннюю структуру частиц. В зависимости от сочетания давления, температуры и концентрации полимера с помощью PGSS можно получать не только сферические частицы, но и нано- и микроволоконные структуры [22].

В процессе PGSS необходимо получать расплав или газонасыщенную вязкую композицию. Поэтому применение метода для термочувствительных соединений зависит от температуры плавления полимера, длительности его нагрева и возможности снижения температуры плавления под действием СК-CO_2. На стадии расширения поток интенсивно охлаждается, что может вызвать образование частиц вблизи сопла и его засорение. Кроме того, для процесса PGSS характерна агломерация и формирование относительно крупных частиц с широким распределением по размерам, что ограничивает возможность получения частиц с узким гранулометрическим составом [22,73].

1.3.3 Процесс быстрого расширения сверхкритических растворов

Одним из распространенных методов получения микронизированных веществ с использованием СКФ является процесс RESS. Принцип действия данного процесса основан на предварительном растворении микронизируемого вещества в СКФ, растворяющая способность которого определяется его плотностью. В процессе RESS вещество растворяется в флюиде, затем полученный раствор подается на форсунку с подогревом и распыляется в камеру при атмосферном давлении [42, 74,75].

При этом на каждом из основных этапов реализации процесса RESS устанавливаются различные значения температуры и давления. Растворение микронизируемого вещества при температуре и давлении, соответствующих CO_2 в сверхкритическом состоянии, далее прохождение раствора через сопло подогреваемой форсунки и распыление раствора в камеру расширения при атмосферном давлении [47,74,76]. Подогрев форсунки необходим из-за значительного понижения температуры диоксида углерода до отрицательных значений при его прохождении через сопло форсунки (эффект Джоуля-Томсона), что приводит к замерзанию и засорению сопла форсунки в процессе распыления. Эффект Джоуля–Томсона, или адиабатическое дросселирование, возникает при прохождении сверхкритического раствора через сопло форсунки из области высокого давления резко в область низкого давления при

практически адиабатических условиях. Из-за резкого перепада давления энтальпия потока остаётся практически постоянной, а температура падает.

Прохождение потока через сопло форсунки и распыление в камеру расширения сопровождается резким изменением его термодинамического состояния. Из-за резкого уменьшения давления и температуры происходит уменьшение плотности и растворяющей способности CO_2, что приводит к перенасыщенному состоянию раствора. Микронизируемое вещество становится менее устойчивым в среде CO_2, что создает условия для интенсивного зародышеобразования. Возникающие центры зародышеобразования служат основой для последующего формирования частиц. Первоначально частицы образуются вследствие объединения молекул вещества, а их дальнейший рост может происходить при столкновении и слиянии отдельных частиц. Последний процесс соответствует механизму коагуляции [75]. Сочетание интенсивного образования зародышей и ограниченного роста частиц способствует получению нано- и микрочастиц с относительно узким распределением по размерам, в зависимости от условий процесса возможно формирование вещества в аморфном состоянии [42, 76–79].

На рисунке 1.8 представлена принципиальная схема установки для реализации процесса RESS [80].

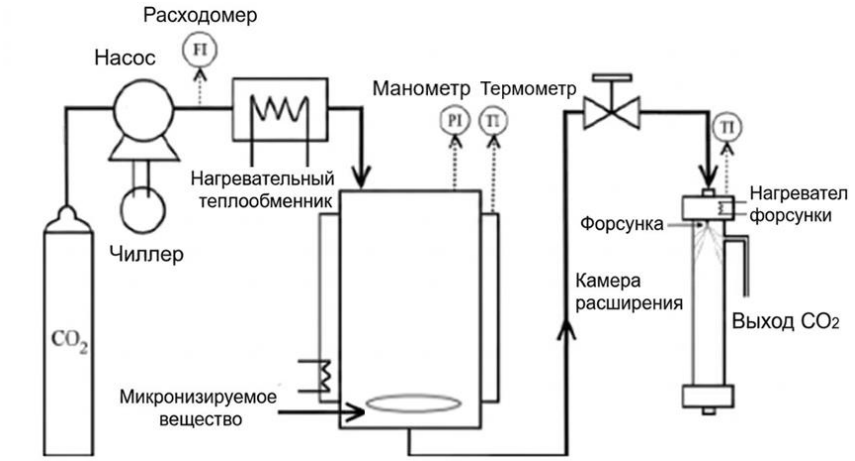


Рисунок 1.8 – Принципиальная схема установки процесса быстрого расширения сверхкритических растворов

Установка состоит из трех основных частей: линии подачи CO_2, камеры растворения и камеры расширения. Диоксид углерода из баллона поступает на насос высокого давления. Чиллер используется для охлаждения насоса с целью стабилизации температурных условий, поддержания CO_2 в жидком состоянии и предотвращения кавитации. Затем поток CO_2 под давлением, пройдя через нагревательный теплообменник, где происходит его переход в сверхкритическое состояние, попадает в камеру растворения. Камера растворения термостатируется для обеспечения изотермических условий. Поток СК-CO_2 под высоким давлением, содержащий растворенное вещество, поступает на форсунку и при резком сбросе давления расширяется, пройдя через сопло форсунки в камеру расширения. Перед расширением поток CO_2 нагревается для достижения температуры предварительного расширения и предотвращения замерзания и засорения сопла форсунки. При сбросе давления CO_2 переходит в газообразное состояние и выводится из камеры расширения, при этом происходит формирование частиц микронизируемого вещества, которые осаждаются в камере.

В патенте [81] предложена установка для проведения RESS, в которой растворение исходного вещества в СК-CO_2 осуществляется в аппарате высокого давления объёмом 770 $см^3$, оснащённом нагревательной рубашкой. Для интенсификации массопереноса в аппарате предусмотрена двухлопастная мешалка. В качестве распыляющего устройства используется регулируемое отверстие игольчатого клапана, позволяющее изменять эффективный диаметр сопла, его величина может составлять до 30 мкм. Длина проточной части форсунки превышает диаметр приблизительно в 200 раз. Диоксид углерода в газообразном состоянии отводится из верхней части камеры, тогда как сформированные частицы собираются в нижней части. К нижней части камеры присоединён резервуар для подачи нагретого воздуха температурой 473 К, который используют для регулирования теплового режима процесса и предотвращения чрезмерного охлаждения в зоне расширения.

Конструкцией аппарата предусмотрено рабочее давление не выше 15 МПа и температура до 388 К. Такой диапазон может ограничивать применение установки, поскольку растворимость многих соединений в СК-CO_2 возрастает с увеличением давления, а для формирования раствора с практически значимой концентрацией нередко требуются давления свыше 15 МПа. Ограничением конструкции является отсутствие средств поддержания нагрева и регулирования температуры форсунки при распылении сверхкритического раствора в камеру расширения. В рассматриваемой схеме сверхкритический раствор подаётся в камеру расширения снизу вверх. Такое направление потока способно затруднять сбор частиц, так как они могут оседать на стенках камеры или попадать в линию отвода CO_2. Поэтому конструкция требует размещения элемента сбора частиц и организации потока, обеспечивающих эффективное улавливание частиц и снижение потерь [82].

В патенте [83] приведена конструкция для проведения процесса RESS, включающая термостатируемую камеру расширения и отдельное устройство для сбора частиц с нейлоновым фильтрующим элементом. Поддержание температуры камеры обеспечивается водяной рубашкой, в которой циркулирует нагретый теплоноситель. Дополнительно предусмотрена подача газообразного азота через нижнюю часть камеры для снижения влажности в зоне осаждения частиц или испарения жидкого сорастворителя.

Подобная конструкция требует отдельных линий для циркуляции нагретой воды и подачи азота, а также средств поддержания их рабочих параметров. Для поддержания температуры СК-CO_2 теплоноситель должен обеспечивать стабильный тепловой режим, достаточный для поддержания заданной температуры в аппарате высокого давления. Это усложняет аппаратурное оформление и может повышать энергозатраты установки. В приведенной конструкции отсутствует непосредственный нагрев форсунки, что существенно влияет на стабильность распыления раствора в камеру [82]. Локальное охлаждение потока при прохождении через форсунку может

привести к образованию частиц внутри самой форсунки или в сопле и нарушению режима распыления.

В работе [84] установка состоит из аппарата высокого давления объемом 80 $см^3$, нагрев которого происходит с помощью воздушной бани. Камера расширения оборудована нагревательной водяной рубашкой для поддержания заданной температуры в процессе распыления раствора (рисунок 1.9) [82].

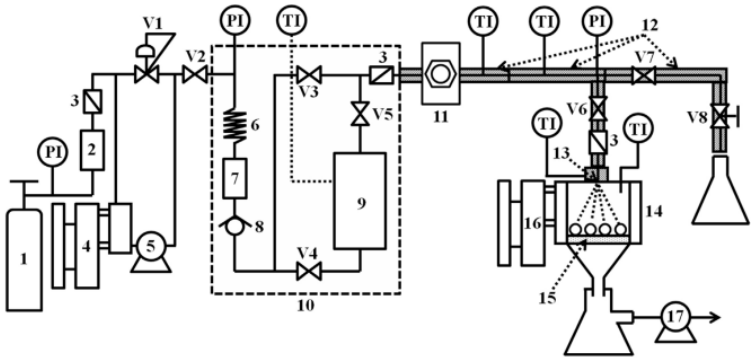


Рисунок 1.9 – Принципиальная схема экспериментальной установки: 1 – баллон с CO_2, 2 – осушитель, 3 – фильтр, 4 – чиллер, 5 – насос, 6 – преднагреватель, 7 – буфер, 8 – затвор, 9 – аппарат высокого давления, 10 – воздушный термостат, 11 – смотровая ячейка, 12 – нагреватель, 13 – капиллярное сопло, 14 – камера расширения с нагревательной рубашкой, 15 – мембранный фильтр, 16 – терморегулятор, 17 – вакуумный насос, PI – манометр, TI – измеритель температуры, V1 – регулятор обратного давления, V2–V7 – запорные клапаны, V8 – игольчатый клапан для регулирования расхода

Установка является проточной и состоит из двух секций, включающих аппарат высокого давления, где происходит растворение вещества в СК-CO_2, и камеру расширения, где происходит формирование, осаждение частиц и отвод газообразного CO_2 через нижнюю часть. В работе использовался аппарат высокого давления, изготовленный из стали SUS316 объемом 80 $см^3$. Аппарат был помещен в воздушный термостат. Клапан V3 закрывался, а клапаны V4 и V5 открывались для подачи СК-CO_2 в аппарат высокого давления. При прохождении СК-CO_2 через аппарат он контактировал с микронизируемым веществом при высоком давлении. СК-CO_2, насыщенный твердым растворенным веществом, распылялся через капиллярное сопло

диаметром 50 мкм и длиной 50 мкм в камеру расширения. Нагрев капиллярного сопла, как показано в статье, происходит с помощью патронных нагревателей, которые подключены к терморегулятору (рисунок 1.10) [82].

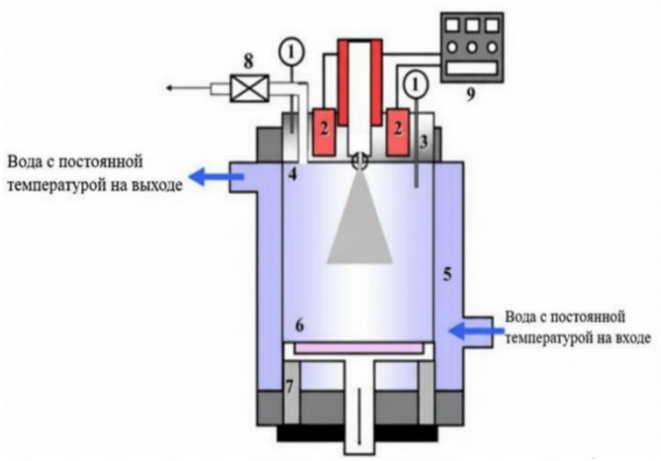


Рисунок 1.10 – Принципиальная схема камеры расширения: 1 – термометр, 2 – патронный нагреватель, 3 – конструкция с расширительным соплом, 4 – камера расширения, 5 – водяная рубашка, 6 – мембранный фильтр, 7 – подставка, 8 – ограничитель, 9 – термостат

В нижней зоне камеры расширения размещён мембранный фильтр с размером пор 100 нм, предназначенный для осаждения образованных частиц. За камерой расширения размещён насос, обеспечивающий отвод газообразного потока CO_2 через фильтр и поддержание в камере заданного давления, близкого к атмосферному. Высота между расширительным соплом и мембранным фильтром была постоянной.

В данной установке используется воздушная баня для нагрева камеры растворения. Однако такой способ нагрева отличается низкой точностью измерения и контроля температуры, что является критически важным при процессе растворения вещества в СКФ. Кроме того, воздух имеет низкую теплопроводность, поэтому требуется обеспечивать более высокие температуры нагрева (выше 313 К) [82].

Таким образом, установка для процесса RESS должна обеспечивать стабильный нагрев аппарата высокого давления, в котором происходит процесс растворения вещества в СКФ. Необходимо обеспечить точное

поддержание параметров в аппарате растворения (давления и температуры выше критических значений для CO_2). Должно соблюдаться контролируемое расширение получаемого раствора через обогреваемую форсунку без тепловых и гидродинамических колебаний. Камера расширения должна иметь достаточный объём и такую конструкцию, чтобы обеспечить эффективное осаждение частиц, при этом минимизируя их агломерацию. Кроме того, в конструкции камеры расширения должен быть предусмотрен отвод газообразного CO_2 так, чтобы минимизировать унос мелких частиц [82].

1.4 Влияние параметров процесса на характеристики получаемых частиц

Параметры процесса, влияющие на средний размер частиц и их распределение по размерам, можно разделить на две группы: параметры на этапе растворения вещества в СКФ (температура, давление) и параметры на этапе расширения (температура форсунки, диаметр сопла форсунки, высота камеры расширения).

В работе [85] методом RESS исследована микронизация веществ, различающихся по растворимости в СК-CO_2: бензойной кислоты, холестерина, ибупрофена, β-ситостерина и гризеофульвина. Для большинства исследуемых веществ в качестве растворителя был использован СК-CO_2, тогда как при микронизации гризеофульвина потребовалась замена растворителя вследствие его низкой растворимости в СК-CO_2 ($y = 1{,}6 \cdot 10^{-5}$ при 323 К и 20 МПа). В данном случае применяли трифторметан (CHF_3) [22].

Для ибупрофена эксперименты проводились при температурах растворения 308 и 318 К и давлениях 13 и 20 МПа. Для остальных соединений исследуемый диапазон температуры составил 348–418 К, давления – 20-30 МПа. Полученные в результате RESS частицы характеризовались субмикронными размерами: для ибупрофена их размер находился в пределах 183-326 нм, бензойной кислоты – 208-461 нм, холестерина – 192-253 нм, гризеофульвина – 193-323 нм, β-ситостерина – 166-219 нм. Анализ влияния

условий процесса показал, что для ибупрофена, холестерина, гризеофульвина и β-ситостерина изменение температуры и давления растворения заметно отражается на дисперсности получаемых частиц. Уменьшение температуры при одновременном повышении давления способствовало формированию частиц меньшего размера. Для бензойной кислоты выраженной зависимости между изменением технологических параметров и размером частиц выявлено не было. Авторы связывают это с более высокой растворимостью данного соединения в СК-CO_2 по сравнению с остальными исследованными веществами при заданных температуре и давлении [22].

В работе [86] для микронизации этилпарабена была применена технология RESS. Эксперименты по микронизации проводились при варьировании значений давления (15-25 МПа) и температуры (318-338 К) для выбора подходящего режима для получения частиц с наименьшим размером. Температуру в камере расширения поддерживали при 268, 278 или 298 К. В результате микронизации этилпарабена, исходный размер частиц которого составлял 933 мкм, были получены частицы в диапазоне размеров 0,62-1,82 мкм. Наиболее подходящий режим был выбран при 25 МПа и 338 К, размер полученных частиц при данных параметрах составил 0,64 мкм.

В работе [87] представлены исследования по микронизации ралоксифена с помощью процесса RESS. По результатам предварительного анализа были выбраны в качестве варьируемых параметров температура (313-353 К) и давление (10-18 МПа) растворения и расстояние от сопла форсунки до поверхности сбора частиц (5-10 см) и определены зависимости влияния данных параметров на размер частиц.

Средний размер исходных частиц ралоксифена составлял 45,3 мкм. После процесса RESS, в зависимости от условий эксперимента, были получены частицы с наименьшим размером 18 нм. Увеличение температуры с 313 до 333 К привело к уменьшению среднего размера частиц с 27 до 18 нм. Для ралоксифена увеличение температуры растворения при диапазоне

давлений 10-18 МПа приводило к увеличению растворимости в СК-CO_2 и степени перенасыщения. Дальнейшее повышение температуры до 353 К приводило к увеличению среднего размера частиц от 18 до 23 нм. Это объясняется тем, что с увеличением растворимости вещества в СК-CO_2 увеличивается степень перенасыщения, что приводит к большему количеству образующихся зародышей, вероятность столкновения которых возрастает [87].

Повышение давления в диапазоне от 10 до 18 МПа сопровождается уменьшением среднего размера частиц: с 21 нм (при 10 МПа) до 20 нм (при 14 МПа) и до 19 нм при 18 МПа, что не является статистически значимой разницей.

Расстояние от сопла форсунки до поверхности сбора частиц было выбрано 5, 7 и 10 см, при этом процесс проводился при постоянной температуре 333 К и давлении 15 МПа. При увеличении расстояния с 5 до 7 см средний размер частиц уменьшился с 60 до 34 нм, при увеличении расстояния от сопла до 10 см средний размер частиц достиг 19 нм. Больший размер частиц был получен при уменьшении расстояния от сопла форсунки до поверхности сбора частиц, что может быть связано с агломерацией частиц из-за меньшего угла факела распыла и расстояния между частицами, кроме того, при превышении определенного расстояния частицы могут начать дробиться в потоке диоксида углерода.

Для установления оптимальных параметров, обеспечивающих минимальный размер частиц, в работе был применен для планирования эксперимента план Бокса-Бенкена. План Бокса-Бенкена представляет собой ротатабельный план второго порядка, преимущество которого заключается в возможности исследования трех независимых факторов с меньшим количеством экспериментов. Результаты показали, что наименьшего размера частиц можно достичь при температуре 323 К, давлении 17,7 МПа и расстоянии распыления 10 см.

В работе [88] изучено влияние основных технологических параметров процесса RESS на дисперсность частиц апрепитанта. В качестве факторов, определяющих размер получаемых частиц, рассматривались температура растворения в диапазоне 308–338 К, давление 15–33 МПа, расстояние между соплом форсунки и поверхностью осаждения частиц 1–10 см и диаметр сопла 150–450 мкм. Результаты оценки влияния указанных параметров на размер частиц представлены на рисунке 1.11.

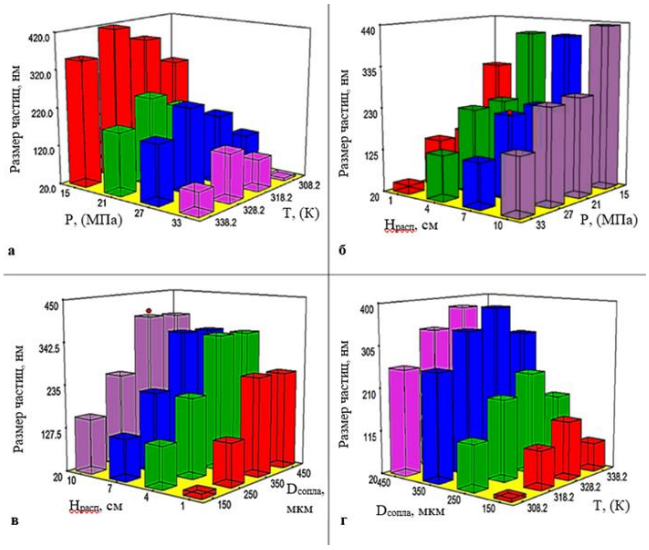


Рисунок 1.11 – Диаграммы зависимости размера частиц от: (а) давления - температуры; (б) расстояния распыления – давления; (в) расстояния распыления – диаметра сопла; (г) диаметра сопла – температуры

Увеличение температуры растворения с 308 до 328 К привело к образованию частиц большего размера в результате снижения плотности СК-CO_2 и растворимости апрепитанта в нем. При дальнейшем увеличении температуры растворения с 328 до 338 К размер частиц апрепитанта уменьшался. Процесс проводился при давлении 15, 21, 27 и 33 МПа, увеличение которого приводило к уменьшению размера частиц при постоянной температуре. В данной работе в процессе микронизации апрепитанта при увеличении расстояния от форсунки до поверхности сбора частиц (1, 4, 7, 10 см) было выявлено увеличение среднего размера частиц.

По мере увеличения времени пребывания частиц в объёме камеры расширения возрастает вероятность их столкновений, что приводит к более интенсивной коагуляции, что согласуется с другими работами [89].

Диаметр сопла варьировался на четырех уровнях (150, 250, 350, 450 мкм), при этом другие параметры процесса RESS (температура, давление, расстояние от сопла до поверхности сбора частиц) были зафиксированы. Результаты показывают, что чем меньше сопло форсунки, тем меньше средний размер получаемых частиц. Уменьшение диаметра сопла приводит к увеличению скорости потока и, следовательно, более резкому перепаду давления, после чего происходит быстрое снижение растворимости вещества в СК-CO_2, и достигается более высокая степень перенасыщения. Высокая степень перенасыщения способствует увеличению скорости зародышеобразования, что приводит к уменьшению размера частиц.

Наибольший размер частиц (0,52 мкм) был получен при температуре 328,2 К, давлении 15 МПа, расстоянии от сопла форсунки до поверхности сбора частиц 7 см, диаметре форсунки 450 мкм; наименьший размер частиц (0,023 мкм) при температуре 328 К, давлении 33 МПа, расстоянии от сопла форсунки до поверхности сбора частиц 4 см, диаметре форсунки 150 мкм.

Таким образом, на основе проведенного обзора по влиянию параметров процесса RESS на размер частиц можно сделать вывод, что размер получаемых частиц зависит от давления, температуры, диаметра сопла форсунки, расстояния от сопла форсунки до поверхности сбора частиц. Основываясь на экспериментальных и расчетных данных процесса RESS из различных научных источников, можно сделать вывод о том, что на распределение частиц по размерам и их структуру в большей степени оказывают влияние давление и температура растворения. Повышение давления способствует увеличению плотности СК-CO_2, тем самым улучшая его растворяющую способность, что приводит к более высокой степени перенасыщения и скорости зародышеобразования в ходе расширения. При

совместном увеличении давления и температуры происходит образование более мелких частиц [47, 76]. Температура оказывает более сложное влияние на размер частиц, чем давление. Как известно, с увеличением температуры плотность СК-CO_2 и растворяющая способность уменьшаются [42,90]. Но выше кроссоверной точки, соответствующей определенному давлению для каждого вещества, растворимость увеличивается, так как давление насыщенных паров растворенного вещества увеличивается с увеличением температуры и оказывает большее влияние на растворимость, чем плотность. Таким образом, при больших значениях температуры и давления увеличивается растворимость веществ в СК-CO_2, что приводит к получению нано- и микрочастиц наименьшего размера [47].

К преимуществам процесса RESS относится использование CO_2 в качестве растворителя, что не требует применения органических растворителей и снижает риск их остаточного содержания в микронизированном веществе. Благодаря сравнительно низкой критической температуре CO_2 данный подход может быть применим для ряда термочувствительных АФС. Вместе с тем возможность его использования не зависит от растворимости вещества в воде, определяющим условием является достаточная растворимость микронизируемого вещества в СК-CO_2. Среди процессов, основанных на использовании сверхкритического флюида, RESS является наиболее распространённым процессом, так как достаточно прост, масштабируем, размер частиц в процессе можно регулировать, изменяя свойства СКФ за счет подбора значений давления и температуры.

Основным ограничением процесса RESS является низкая растворимость ряда веществ, в особенности полярных соединений, в СК-CO_2, что приводит к снижению концентрации вещества в сверхкритическом растворе и уменьшению производительности процесса. Повысить растворимость в отдельных случаях позволяет подбор температуры и давления процесса либо использование сорастворителя. При прохождении сверхкритического

раствора через сопло форсунки резкое изменение давления сопровождается охлаждением потока, обусловленным эффектом адиабатического дросселирования. В результате, как было сказано ранее, в форсунке могут возникать условия для образования твёрдой фазы и засорения сопла, что является одним из технологических ограничений RESS [22,91]. Для минимизации данной проблемы форсунку необходимо подогревать в ходе процесса для поддержания заданных температурных условий в зоне расширения.

Анализ литературных данных показывает, что выбор параметров процесса RESS должен основываться на экспериментально определённых или рассчитанных значениях растворимости вещества в СК-CO_2, положении кроссоверной точки на графиках зависимости растворимости от давления и температуры. Для эффективной микронизации необходимо задавать давление и температуру в области, где растворимость максимальна, поскольку в этом случае при резком расширении достигается наибольшая степень перенасыщения и, как следствие, высокая скорость зародышеобразования.

Выявлено, что большинство работ по процессу RESS посвящены именно получению частиц АФС на коммерческих установках. Однако данный процесс может не ограничиваться только получением нано- микрочастиц. Для этого требуется расширить исследования с целью получения тонких покрытий, пленок с улучшенными функциональными свойствами, например гидрофобностью или антибактериальной активностью.

1.5 Методы микронизации с использованием технологии RESS и ее модификаций

Ограничения технологии RESS, описанные выше, стали основанием для разработки ряда её модификаций, различающихся составом сверхкритической системы и условиями, в которых происходит расширение раствора [92–94]. Основной целью таких изменений является повышение растворимости микронизируемых веществ в СК-CO_2, снижение доли агломерированных

частиц и, как следствие, расширение спектра веществ, пригодных для микронизации данным методом.

Одной из распространенных модификаций является технология RESS-SC, предусматривающая введение в систему твёрдого сорастворителя. В этом случае исходное вещество и сорастворитель одновременно растворяются в СК-CO_2, после чего полученный раствор распыляется в камеру расширения, проходя через форсунку. Присутствие сорастворителя позволяет повысить содержание целевого вещества в сверхкритическом флюиде и одновременно ограничить взаимодействие формирующихся частиц между собой, что способствует уменьшению их конечного размера. При необходимости в камере расширения может быть организован дополнительный подвод тепла, способствующий испарению и последующему удалению остаточного растворителя.

Другие подходы к модификации RESS заключаются в изменении среды, в которую распыляется CO_2 с микронизируемым веществом для предотвращения агломерации частиц. К таким методам относится RESOLV, в котором расширение осуществляется в жидкую фазу, содержащую поверхностно-активное вещество, для стабилизации частиц, тогда как в технологии RESAS в качестве принимающей среды используется вода [42].

Практическое применение RESS-SC для получения наночастиц летрозола рассмотрено в работе [95]. В качестве сорастворителя был использован ментол и исследовалась совместная растворимость летрозола и ментола в СК-CO_2 при изменении давления от 12 до 36 МПа и температуры от 318 до 348 К. При выбранных параметрах процесса летрозол и ментол растворялись в СК-CO_2 в течение 60 мин, после чего полученный насыщенный раствор поступал через форсунку в камеру расширения. Объёмную скорость потока на протяжении эксперимента поддерживали постоянной на уровне 2,40 л/ч. Формирующиеся частицы осаждались на фильтре, установленном в камере расширения. В зависимости от изменения исследуемых параметров

процесса размер полученных частиц летрозола находился в диапазоне 40–260 нм. Перед проведением последующих аналитических исследований ментол удаляли из полученных частиц лиофильной сушкой [42].

В работе [96] для микронизации левофлоксацина в качестве сорастворителя использовался этанол. Эксперимент был проведен на модифицированной установке RESS-100 (Thar Technologies, Питтсбург, США), схема которой показана на рисунке 1.12.

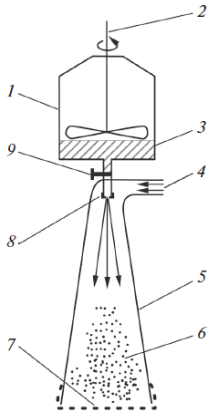


Рисунок 1.12 – Схема установки RESS-100 для процесса микронизации с сорастворителем: 1 – аппарат высокого давления; 2 – мешалка; 3 – раствор левофлоксацина и этанола; 4 – подача горячего воздуха; 5 – камера расширения; 6 – образующиеся частицы; 7 – фильтр для сбора частиц; 8 – форсунка; 9 – электромагнитный клапан

Было проведено несколько экспериментов с различным объемом раствора левофлоксацина в этаноле (1-50 $см^3$), который вливался в аппарат высокого давления для растворения в СК-CO_2, при этом концентрация левофлоксацина в этаноле была постоянной (10 мг/ $см^3$). Процесс растворения проходил при температуре 333 К, давлении 20-28 МПа. После этого при открытии электромагнитного клапана полученный раствор распылялся через форсунку в камеру расширения объемом 2000 $см^3$, в которую подводился горячий воздух (333 К) при атмосферном давлении для полного удаления сорастворителя. При увеличении объема раствора до 10 $см^3$ камера расширения была заменена на камеру в виде конуса высотой 80 см, поскольку частицы прилипали к поверхности камеры, образуя крупные агломераты. Для

распыления раствора диаметр сопла был уменьшен с 500 до 350 мкм. В результате были получены частицы менее 15 мкм преимущественно сферической формы с увеличенной площадью удельной поверхности.

На рисунке 1.13 представлена схема лабораторной установки процесса RESSAS [97].

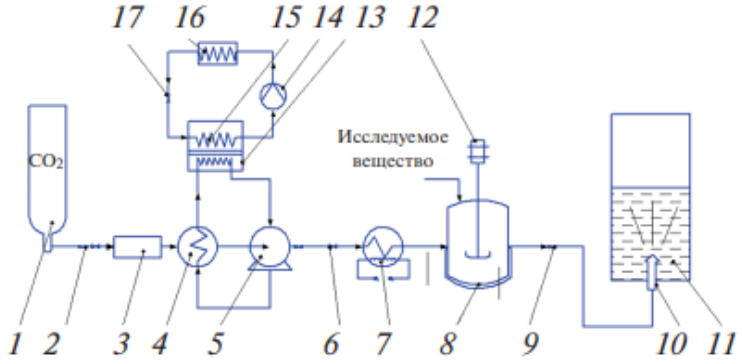


Рисунок 1.13 – Экспериментальная установка Thar RESS-100-2 Base: 1 – баллон с CO_2; 2, 6, 9 – вентили; 3 – фильтр-осушитель; 4 – теплообменник охлаждения; 5 – насос высокого давления; 7 – электронагреватель; 8 – аппарат высокого давления; 10 – форсунка; 11 – камера расширения; 12 – перемешивающее устройство; 13 – термостат; 14 – компрессор; 15 – испаритель; 16 – конденсатор; 17 – дроссель-вентиль [97]

В данной работе реализован процесс получения наночастиц лидокаина при расширении потока диоксида углерода с лидокаином в водную среду в течение 2 минут. Экспериментально установлено, что увеличение давления и температуры процесса растворения в рассматриваемом диапазоне 15-35 МПа, 313 и 333 К, соответственно, приводит к уменьшению размера частиц, так были получены частицы сферической формы размером 40-120 нм без содержания остатков растворителя. Рентгеноструктурный анализ показал уменьшение интенсивности пиков наночастиц лидокаина по сравнению с исходными частицами с сохранением структуры, о чем говорит одинаковая длина волны и дифракционный угол для обоих образцов. Таким образом, данная конструкция установки, в которой модифицирована только камера расширения, позволяет получать стабилизированные наночастицы в присутствии жидкой фазы.

В работе [98] были получены субмикронные частицы малорастворимого в воде фенофибрата при помощи процесса RESOLV со стабилизацией получаемых частиц в воде. Был проведен ряд экспериментов при температуре 333 К с варьированием давления (10-20 МПа) и диаметра сопла форсунки (127-762 мкм) для определения влияния данных параметров на размер частиц. Для предотвращения агломерации раствор распыляли в воду, содержащую стабилизаторы: Tween 80, додецилсульфат натрия, Pluronic F-68, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) и альгинат натрия [42]. Было определено, что додецилсульфат натрия является наиболее подходящим стабилизатором, в результате чего почти 66% частиц размером менее 1 мкм, почти 50% менее 0,5 мкм оставались стабильными через 24 часа. Средний размер частиц составил 0,89 (±0,79) мкм. При достижении максимальной концентрации частиц в растворе (1,8 мг/ $см^3$) средний размер частиц был менее 3 мкм и оставался стабильным после 24 часов.

Кроме того, существуют модификации, предусматривающие дополнительное физическое воздействие на формирующую дисперсную среду. В частности, в процессах US-RESSAS и US-RESOLV используется ультразвуковая обработка, способствующая получению частиц меньшего размера и повышению однородности распределения получаемых частиц по размерам.

Влияние условий проведения процесса US-RESAS на формирование частиц исследовано в работе [99]. Эксперименты проводились при давлении 12–30 МПа, температуре 308–338 К, размер сопла изменялся от 150 до 450 мкм. Наряду с основными параметрами проведения процесса RESS было изучено ультразвуковое воздействие частотой 20 кГц при удельной мощности до 70 Вт/л. Сопоставление среднего размера и структуры полученных частиц позволило оценить влияние каждого из исследуемых факторов. При использовании ультразвука с удельной мощностью до 70 Вт/л наблюдалось более равномерное распределение частиц по размерам [42].

С помощью статистического анализа экспериментальных данных было определено наибольшее влияние давления на размер частиц лоратадина. Исходные частицы со средним размером 32 мкм после проведения процесса RESSAS характеризовались минимальным средним размером 123 нм. При сочетании данного процесса с ультразвуковым воздействием размер частиц уменьшился до 26 нм. Таким образом, модификация US-RESSAS обеспечила получение более мелких частиц с узким распределением по размеру по сравнению с процессом без ультразвуковой обработки.

Для увеличения скорости растворения и биодоступности АФС требуется применение технологий, которые обеспечат воспроизводимое получение нано- и микрочастиц с контролируемыми размером, распределением по размерам, структурой и фазовым составом. Перспективными являются подходы, позволяющие управлять характеристиками получаемых частиц посредством изменения технологических параметров процесса и, по возможности, минимизировать применение токсичных органических растворителей [100]. Сверхкритические технологии, включая RESS и его модификации, отвечают этим требованиям для веществ, обладающих достаточной растворимостью в используемом СКФ. Результаты опубликованных исследований по микронизации различных АФС в зависимости от модификации процесса RESS представлены в таблице 1.2 [42].

Таблица 1.2 – Модификации процесса RESS и влияние их параметров на размер частиц АФС [42]

Процесс	АФС	Параметры процесса			Сорастворитель, масс. %	$D_{частиц}$, мкм	Источник
		$D_ф$, мкм	T, K	P, МПа			
RESS	Артемизинин	150-1000	305-335	10-25	-	0,62-2,10	[101]
	Иприфлавон	50	308-328	16-20	-	4,40-8,60	[102]
	Карбамазепин	50	333-383	15-30	-	0,43-0,90	[103]
	Цефалексин	450-1700	313-333	14-23	-	0,86-7,20	[104]
	Этилпарабен	250 - 1000	318-338	15-25	-	0,62-1,82	[86]

Продолжение Таблицы 1.2

Процесс	АФС	Параметры процесса			Сорастворитель, масс. %	$D_{частиц}$, мкм	Источник
		$D_ф$, мкм	Т, К	Р, МПа			
RESSAS	Лоратадин	150-450	308 – 338	12-30	-	0,124-0,68	[99]
US-RESSAS	Лоратадин	150-450	308 – 338	12-30	-	0,026-0,27	[99]
RESOLV	Фенофибрат	127-762	333	10-20	-	<5	[98]
	Амиодарона гидрохлорид	150-450	308-338	17-27	-	0,27-0,53	[105]
US-RESOLV	Амиодарона гидрохлорид	150-450	308-338	17-27	-	0,048-0,25	[105]
	Сунитиниб+полимер	150-450	308-338	18-27	-	0,56-2,16	[106]
RESS-SC	Апрепитант	150-450	308-338	15-33	ментол	0,023-0,52	[89]
	Кумарин-7	150-450	308-338	15-33	метанол	0,021-0,22	[107]
	Левофлоксацин	350	333	20-28	(этанол)	<10	[108]
	Летрозол	-	318,2-348,2	12-36	(ментол) 1-10	0,040 – 0,26	[95]
	Сертралин гидрохлорид	150-450	308-338	20-29	(ментол) 2	0,185-0,842	[109]

Представленные в таблице 1.2 данные показывают, что различные модификации процесса RESS позволяют расширить возможности сверхкритической микронизации и получать частицы с заданными характеристиками. Использование дополнительных физических воздействий на получаемые частицы способствует снижению их агломерации, тогда как введение сорастворителя позволяет применять технологию для веществ с недостаточной растворимостью в СК-CO_2. Анализ приведённых результатов также свидетельствует о существенной зависимости характеристик получаемых частиц от условий проведения процесса, в частности температуры, давления и размера сопла форсунки.

Математическое моделирование процесса RESS позволяет установить взаимосвязь между технологическими параметрами и закономерностями

формирования частиц. Расчёт фазового равновесия используется для определения растворимости вещества в СК-CO_2 при заданных температуре и давлении, тогда как гидродинамическое моделирование позволяет получить распределения температуры, давления, плотности и скорости потока в сопле форсунки и камере расширения. Полученные расчётные данные позволяют определить степень перенасыщения и описать дальнейшее зародышеобразование, конденсацию и коагуляцию частиц. Комплексное моделирование указанных процессов позволяет прогнозировать размер формируемых частиц, определять область начала образования и оценивать влияние параметров процесса на их размер. Для оценки адекватности разработанных математических моделей результаты расчётов необходимо сопоставлять с экспериментальными данными [47, 110-113].

1.6 Подходы к моделированию гидродинамики потока диоксида углерода в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора

Существующие математические модели позволяют рассчитывать размер частиц в широком диапазоне температур и давлений и сократить количество экспериментальных исследований. Чтобы рассчитать размер частиц, образующихся в ходе распыления, требуются профили температуры, давления, плотности и скорости в камере расширения, для чего необходимо исследовать гидродинамику процесса [114]. Методы вычислительной гидродинамики обеспечивают получение распределения данных параметров в пределах всей расчётной области, что позволяет детально описать структуру потока, характеристики турбулентности, а также выявить зоны начала фазового перехода [114].

При прохождении потока CO_2 через форсунку происходит резкое изменение скорости, давления, температуры и плотности. В литературе описаны результаты моделирования прохождения через сопло форсунки сжимаемого потока и последующего распыления в камеру расширения в ходе

процесса RESS. В случае низкой растворимости растворенного вещества в СКФ (растворимость вещества 10^{-3} и ниже) при моделировании процесса RESS растворенным веществом пренебрегают.

Процесс RESS может быть описан дифференциальными уравнениями сохранения массы, импульса и энергии, а также уравнением состояния. Исходными данными для описания формирования частиц в процессе RESS служат значения растворимости вещества в СКФ. На их основе определяется возникающее при расширении перенасыщение системы и рассчитываются параметры зародышеобразования [47].

Для изучения образования частиц в ходе процесса RESS необходимо рассчитать перенасыщение и скорость зародышеобразования, следовательно, необходимо знать фазовое поведение реальной смеси. Параметр степени перенасыщения является движущей силой образования зародышей в процессе RESS. Степень перенасыщения связана с разницей между соответствующими химическими потенциалами флюида и твердой фазы [47].

Степень перенасыщения определяется как отношение фактической концентрации вещества к его равновесной растворимости при данных температуре и давлении [115]. Было определено, что степень перенасыщения растворенного вещества в неидеальной смеси определяется в соответствии с уравнением (1.1):

$$S = \frac{y_2\left(T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)\ \varphi\left(y_{2,}\ T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)}{y_2^*(T,\ P)\ \varphi_{\text{ид}}(y_2^*, T,\ P)} \qquad (1.1)$$

где $y_2\left(T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)$ – мольная доля растворенного вещества, моль/моль; $y_2^*(T,\ P)$ – равновесная мольная доля растворенного вещества, моль/моль; $\varphi\left(y_2, T_{\text{раст}},\ P_{\text{раст}}\right)$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в реальной смеси; $\varphi_{\text{ид}}(y_2^*, T,\ P)$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в идеальной смеси.

Уравнение (1.2) используется для определения равновесной растворимости микронизируемого вещества в СКФ при заданных температуре

и давлении. При этом принимается допущение, что содержание СКФ в твёрдой фазе является пренебрежимо малым [47]:

$$y_2(T,P) = \frac{P_{2\text{суб}}(T)\varphi_{\text{суб}}\left(\text{Т}, P_{2\text{суб}}\right)}{\text{Р}\varphi(y_2,T,P)} \exp\left(\frac{V_{2m}\left(P - P_{2\text{суб}}(T)\right)}{RT}\right) \qquad (1.2)$$

где $P_{2\text{суб}}(T)$ – давление сублимации твердого вещества при температуре T, МПа; $\varphi_{\text{суб}}(T, P_{2\text{суб}})$ – коэффициент фугитивности при давлении сублимации; $\varphi(y_2, T, P)$ – коэффициент фугитивности для твердого вещества в среде СКФ.

Коэффициент фугитивности растворённого вещества определяется с использованием кубического уравнения состояния Пенга-Робинсона, которое после подстановки параметров смеси приводится к системе уравнений [116].

Величина степени перенасыщения S характеризует состояние системы относительно фазового равновесия. Значению S = 1 соответствует насыщенный раствор, тогда как при S < 1 концентрация растворённого вещества остаётся ниже равновесной. В процессе RESS раствор может перейти в область, соответствующую пересыщенному состоянию S > 1. Именно возникновение перенасыщения создаёт термодинамические условия для гомогенного зародышеобразования твердой фазы [47, 117].

Для расчета скорости зародышеобразования и понимания механизма образования новой фазы чаще всего используется модель на основе классической теории зародышеобразования [118]. Данная теория описывает образование частиц новой фазы в перенасыщенной или переохлаждённой системе как результат случайных отклонений параметров системы. Формирование зародышей сопровождается изменением свободной энергии системы, которое определяется конкуренцией двух явлений: уменьшением объёмной свободной энергии при образовании более стабильной фазы и увеличением поверхностной энергии из-за появления межфазной границы. В результате возникает энергетический барьер и соответствующий ему критический размер зародыша (r*), представляющий собой минимальный

размер, при котором зародыш становится термодинамически стабильным и способным к дальнейшему росту. В рамках классической теории зародышеобразования в качестве энергетического барьера рассматривается работа образования критического зародыша новой фазы. Зародыши с радиусом меньше критического термодинамически неустойчивы и распадаются, тогда как зародыши, преодолевшие критический размер, становятся устойчивыми, и происходит их дальнейший рост. Изменение свободной энергии системы при гомогенном зародышеобразовании определяется уравнением (1.3):

$$\Delta G = -\frac{4\pi r^3}{3V_{2m}} k_B T ln S + 4\pi r^2 \sigma \quad (1.3)$$

где $\frac{4\pi r^3}{3V_m}$ – число молекул в кластере с радиусом r.

Для нахождения критического радиуса зародыша используется полученное в работе [119] уравнение (1.4):

$$r^* = \frac{2\sigma V_{2m}}{k_B T ln S} \quad (1.4)$$

Для расчета энергетического барьера зародышеобразования ΔG^* применяется уравнение (1.5):

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3 V_{2m}^2}{3k_B^2 T^2 ln S^2} \quad (1.5)$$

В условиях расширения за счёт высокого перенасыщения объёмный вклад существенно возрастает, что приводит к уменьшению критического радиуса зародыша и снижению энергетического барьера зародышеобразования. В результате формируется большое количество устойчивых зародышей малого размера, что приводит к образованию мелкодисперсных частиц.

Скорость зародышеобразования, определяемая как число образующихся зародышей в единице объёма за единицу времени, может быть выражена через уравнение Аррениуса (1.6):

$$J = Aexp\left[-\frac{\Delta G^*}{k_B T}\right] \quad (1.6)$$

Экспоненциальный характер зависимости обуславливает сильное влияние температуры, высоты энергетического барьера, который зависит от степени перенасыщения, на скорость зародышеобразования. Увеличение степени перенасыщения приводит к снижению критического радиуса зародыша, уменьшению энергетических затрат, необходимых для формирования устойчивого зародыша новой фазы, что вызывает резкий рост скорости зародышеобразования.

Таким образом, через уравнение Аррениуса получается итоговое уравнение для определения скорости зародышеобразования (1.7):

$$J = Aexp\left[-\frac{16\pi\sigma^3 V_{2m}^2}{3k_B^3 T^3 (lnS)^2}\right] \quad (1.7)$$

Данное уравнение показывает экспоненциальную зависимость скорости зародышеобразования от величины $\left(\frac{1}{lnS}\right)^2$. Кроме того, по данному уравнению можно сказать о значительной зависимости скорости зародышеобразования и от температуры процесса. Экспоненциальный множитель в уравнении отражает вероятность преодоления системой энергетического барьера, связанного с формированием критического зародыша. Предэкспоненциальный множитель определяется кинетикой подвода молекул к поверхности зародыша и вероятностью их присоединения. На основе кинетической теории газов он может быть выражен через макроскопические параметры системы, такие как давление, температура, мольная доля и молекулярная масса растворенного вещества, по уравнению (1.8):

$$J = \frac{2Py_2}{\sqrt{2\pi M k_B T}} \sqrt{\frac{\sigma N_A^3}{k_B T}} exp\left\{ -\frac{16\pi}{3} \left(\frac{\sigma V_{2m}^{2/3}}{k_B T} \right)^3 \left(\frac{1}{lnS} \right)^2 \right\} \quad (1.8)$$

Полученное выражение [112] может рассматриваться применительно к процессу зародышеобразования, в котором энергия активации определяется работой образования критического зародыша, а предэкспоненциальный множитель учитывает молекулярно-кинетические особенности процесса. Из уравнения следует, что скорость зародышеобразования экспоненциально зависит от степени перенасыщения. При высоких значениях степени перенасыщения (S≫1) величина ln$S$ возрастает, что приводит к уменьшению $(1/\ln S)^2$ и снижению энергетического барьера зародышеобразования. В результате скорость зародышеобразования увеличивается на несколько порядков.

Дальнейшее образование частиц происходит по механизмам конденсации и коагуляции [120]. Образование частиц по механизму конденсации соответствует уравнению (1.9):

$$F(g) = (48\pi^2 g V_{2m})^{\frac{1}{3}} D(N_2 - N_2^*(g)) \left(\frac{1 + Kn}{1 + 1{,}71Kn + 1{,}333Kn^2} \right) \Lambda \quad (1.9)$$

где g – количество молекул в частице; N_2 – концентрация растворенного вещества в СКФ, масс. %; $N_2^*(g)$ – равновесная концентрация растворенного вещества на поверхности сферической частицы, масс. %; Kn – число Кнудсена; Λ – параметр функции конденсации, характеризующий конденсацию молекулярных кластеров осаждаемого вещества на частицах.

Для расчета коэффициента диффузии растворенного вещества в СКФ применимо уравнение (1.10):

$$D = 7{,}4 \cdot 10^{15} \frac{T M_1^{1/2}}{\mu V_{2m}^{0,6}} \quad (1.10)$$

Для расчета числа Кнудсена, зависящего от характеристик СКФ, используется уравнение (1.11):

$$Kn = \frac{\chi}{d_{ч}} \tag{1.11}$$

$$\chi = \frac{\mu}{\rho}\left(\frac{\pi M_1}{2k_B T}\right)^{1/2} \tag{1.12}$$

В основу расчета коэффициента коагуляции входят три составляющие: броуновское движение частиц, их коагуляция в сдвиговом течении и коагуляция за счёт относительного движения частиц. В задаче моделирования расширяющегося потока и расчёта распределения частиц по размерам вклад сдвигового течения и относительного движения оказывается пренебрежимо мал, поэтому рассматривается коагуляция, связанная с броуновским движением, с учётом дополнительных столкновений, возникающих из-за диссипации энергии турбулентности [112]. При этом важно учитывать как столкновения двух мелких частиц с более крупной частицей, так и частоту таких столкновений:

$$\beta(V_a, V_b) = \underbrace{\frac{2k_B T}{3\mu}\left(\frac{1+\frac{1{,}257\chi}{V_a}}{\sqrt[3]{V_a}} + \frac{1+\frac{1{,}257\chi}{V_b}}{\sqrt[3]{V_b}}\right)\left(\sqrt[3]{V_a} + \sqrt[3]{V_b}\right)}_{\text{Броуновское движение}} + \tag{1.13}$$

$$+ \underbrace{0{,}5491\sqrt{\frac{\rho\varepsilon_d}{\mu}}\left(\sqrt[3]{V_a} + \sqrt[3]{V_b}\right)^3}_{\text{Диссипация энергии турбулентности}}$$

Математическое описание формирования частиц объединяет модели зародышеобразования и их дальнейшего роста за счёт конденсации и коагуляции с учётом перенасыщения системы. Численная реализация такого подхода позволяет при заданных температуре и давлении прогнозировать

динамику изменения концентрации образующихся частиц и характеристики их распределения по размерам [47, 121].

Гидродинамика процесса включает последовательные фазы: дозвуковой поток внутри сопла форсунки, зона развитой турбулентности на выходе из форсунки, увеличение скорости до сверхзвуковой с образованием диска Маха и, после этого снижение скорости (рисунок 1.14).

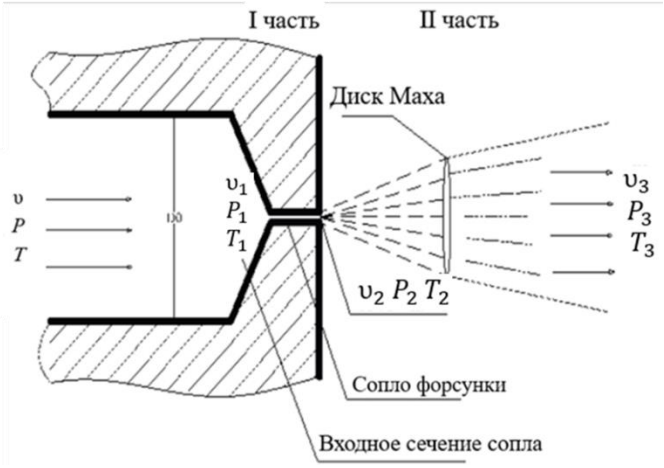


Рисунок 1.14 – Схематическое представление сопла форсунки и области расширения [122]

В левой части схемы (I часть) представлен входной поток СКФ с заданными значениями давления, температуры и скорости (P_0, T_0, υ_0). В сужающейся части форсунки на входе в сопло происходит изменение данных параметров потока (P_1, T_1, υ_1) и далее по мере прохождения потока через сопло и на выходе из сопла давление резко падает до атмосферного, при этом скорость потока резко возрастает. II часть схемы соответствует области, где поток резко расширяется в область низкого давления (P_2). В этой зоне формируется диск Маха, представляющий собой ударную волну, отделяющую сверхзвуковую область течения от дозвуковой [122,123]. При уменьшении давления происходит и интенсивное охлаждение потока (T_2), что создает условия для формирования и роста твердых частиц растворенного вещества. Далее за диском Маха в правой части указаны выходные параметры: давление, температура и скорость (P_3, T_3, υ_3) после завершения расширения.

Моделирование гидродинамики процесса позволяет оценить изменение температуры, давления, плотности и скорости потока на каждой стадии

процесса и охарактеризовать механизмы образования и роста частиц [124]. Тем не менее большинство публикаций рассматривают процесс RESS в рамках одномерных моделей.

В статье [75] построена комплексная математическая модель процесса RESS, которая одновременно описывает растворимость веществ в СК-CO_2, гидродинамику, степень перенасыщения, скорость зародышеобразования и рост частиц для прогнозирования распределения частиц по размеру. Кроме того, в данной работе при расчете размера частиц учитывается конденсация и коагуляция. При этом показано, что включение данных механизмов в расчет приводит к увеличению расчетного размера частиц и большей сходимости с экспериментом. Для описания гидродинамики нестационарного, сжимаемого и вязкого потока CO_2 в сопле и камере расширения авторы использовали уравнения сохранения массы, импульса и энергии, расширенное уравнение состояния Бендера, что позволило корректно учесть свойства CO_2. Результаты расчётов показали, что ключевую роль в формировании частиц в процессе RESS играет высокая степень перенасыщения при выходе потока из сопла. Максимальная скорость зародышеобразования наблюдается в непосредственной близости от выхода из сопла, где происходит наиболее интенсивное падение давления и температуры. В данной области формируется значительное количество зародышей малого размера, что приводит к образованию распределения частиц с меньшим средним диаметром. По мере удаления от сопла степень перенасыщения снижается, скорость зародышеобразования уменьшается, и доминирующими становятся процессы роста и коагуляции, что сопровождается увеличением среднего диаметра частиц. Также установлено, что увеличение исходной концентрации растворённого вещества приводит к возрастанию скорости зародышеобразования и смещению распределения в область меньших размеров при прочих равных условиях.

В работе [125] проведено моделирование гидродинамики потока СКФ,

проходящего через сопло диаметром и длиной 50 мкм, рассматривалась одномерная стационарная модель, процесс являлся адиабатическим. Целью исследования было изучение влияния температуры (383; 418 К), давления (26; 30 МПа) и плотности потока CO_2 на образование частиц в камере расширения. Исследование показало, что при более низкой начальной температуре и постоянном давлении формирование частиц начинается внутри сопла. При более высокой начальной температуре зародышеобразование начинается только на выходе из сопла. При более высоком давлении увеличивается скорость зародышеобразования, и выявлено, что высокое начальное давление и низкая температура способствуют образованию более мелких частиц.

В работе [126] был проведен расчет характеристик осесимметричного сжимаемого потока в процессе RESS от входа в сопло до выхода из камеры расширения. В качестве растворителя использовался СК-CO_2, а в качестве растворенного вещества — нафталин. Термофизические свойства веществ были взяты из специальной программы для термофизических свойств флюидов [127]. Помимо исследования влияния давления процесса (10-20 МПа) на входе было изучено влияние диаметра (40-90 мкм) и длины сопла форсунки (40-280 мкм). Для прогнозирования образования частиц использовали классические уравнения зародышеобразования, конденсации и коагуляции. Изменение входного давления влияло на распределение давления в сопле и камере расширения. Результаты показывают, что процесс зародышеобразования начинается в области, где давление падает ниже критической точки. Варьирование давления на входе в форсунку определяет падение давления на выходе и область (сопло форсунки или камеру расширения), где оно будет ниже критического, что приведет к зародышеобразованию. Изменения выходного давления приводят к изменениям в структуре потока в камере расширения, однако распределение давления в сопле не зависело от изменений выходного давления.

Особенностью моделирования процесса RESS является необходимость

учета значительного отклонения свойств СК-CO_2 от поведения идеального газа. Требуется использование уравнений состояния реального газа, которые позволяют с достаточной точностью рассчитывать свойства системы при сверхкритических условиях, так как при этом плотность СКФ существенно зависит от изменения давления и температуры. Для моделирования термодинамических свойств СК-CO_2 применяются две основные категории уравнений состояния: кубические (Ван-дер-Ваальса, Редлиха–Квонга, Соаве–Редлиха–Квонга, Пенга-Робинсона, Ангье-Редлиха-Квонга), многопараметрические (Спана-Вагнера, свободной энергии Гельмгольца), различающиеся точностью и вычислительной сложностью [128-132].

Моделирование даёт возможность исследовать влияние геометрии сопла, начального давления и температуры на характеристики потока [133]. Было показано, что при малом соотношении длины к диаметру сопла форсунки основное снижение давления и температуры происходит в камере расширения [134]. В данной работе по результатам математического моделирования и методов вычислительной гидродинамики были рассчитаны температура, давление, плотность и скорость потока CO_2. Обе модели учитывали трение в сопле и теплообмен как в сопле, так и на выходе из него в области расширения. Далее на основе полученных данных была рассчитана степень перенасыщения. Максимальное значение в области сопла составило около 14, что недостаточно для перехода к стадии зародышеобразования. От давления и температуры в камере расширения также зависит размер образующихся частиц. Значение степени перенасыщения в области камеры расширения значительно выше, при этом от выхода из сопла форсунки вдоль камеры оно увеличивалось, и максимальное расчетное значение составило 10^9.

Критический радиус зародыша частиц является одним из важных параметров, влияющих на их образование. Зародыши с размером меньше критического не обладают достаточной поверхностной энергией, поэтому они разрушаются [135]. Следовательно, критический размер зародыша является

порогом стабильности частиц. Максимальное значение степени перенасыщения, минимальное значение критического радиуса зародыша и температуры приблизительно находятся в одной и той же области. Кроме того, в работе [113] исследовалось влияние исходной температуры (313,15, 343,15 и 373,15 К) на степень перенасыщения, скорость зародышеобразования и критический размер зародышей. Согласно результатам расчёта, уменьшение исходной температуры приводило к более высокой степени перенасыщения и увеличению скорости зародышеобразования. При этом чем больше исходная температура, тем раньше в сопле начинается зародышеобразование. Варьирование исходной температуры не оказывало существенного влияния на критический размер зародышей.

Проведённый анализ взаимосвязи между плотностью в зоне сопла и камере расширения и размерами образующихся частиц показал статистически значимую связь. Поскольку растворяющая способность СК-CO_2 в значительной степени определяется его плотностью, по её распределению можно сделать качественную оценку процесса зародышеобразования. При уменьшении выходной плотности наблюдается снижение размера частиц [136].

Основываясь на различных результатах по моделированию гидродинамики процесса RESS, для более глубокого понимания взаимосвязи между условиями процесса и полученными размерами частиц потребуется детальное двумерное и трехмерное моделирование поля потока.

Проведённый литературный обзор показал перспективность процесса RESS для получения нано- и микрочастиц различных веществ, в том числе активных фармацевтических субстанций. При этом большинство существующих работ направлено на изучение экспериментальных или теоретических аспектов процесса, зачастую без их взаимосвязи. Это обусловливает необходимость комплексных исследований, объединяющих разработку установки с учетом всех особенностей процесса RESS, изучение

влияния технологических параметров на характеристики получаемых частиц и покрытий, а также создание математических моделей процесса, подтверждённых экспериментальными данными. Математическое моделирование позволяет рассчитывать основные характеристики потока диоксида углерода как в форсунке, так и в камере расширения в ходе процесса RESS и использовать полученные данные для прогнозирования размера частиц в зависимости от технологических параметров. Исходя из этого, была сформулирована стратегия диссертационной работы, представленная на рисунке 1.15:

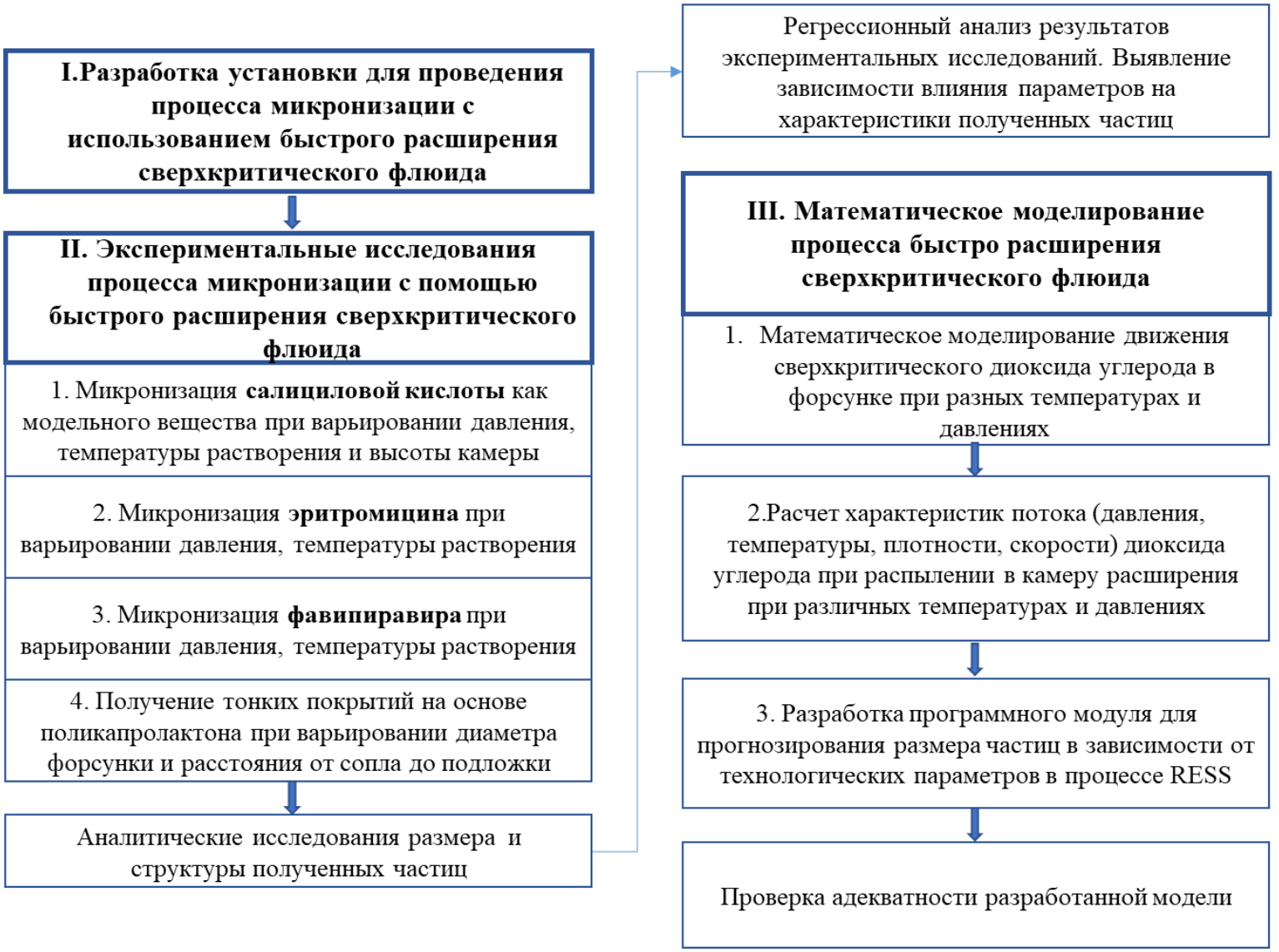


Рисунок 1.15 – Стратегия решения поставленных задач

1.7 Постановка цели и задач исследования

Цель работы заключается в исследовании и математическом моделировании процесса микронизации с применением быстрого расширения сверхкритического флюида на примере салициловой кислоты, эритромицина и фавипиравира.

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.

Глава 2. Разработка лабораторной установки для проведения процесса быстрого расширения сверхкритического раствора

Процесс RESS состоит из нескольких последовательных стадий, на каждой из которых давление и температура различны (рисунок 2.1). Такими стадиями процесса RESS являются растворение микронизируемого вещества при заданных параметрах ($T_{раст}$, $P_{раст}$) в СК-CO_2, далее прохождение раствора через сопло форсунки с обязательным подогревом ($T_{форс}$, $P_{форс}$) и распыление раствора в камере расширения ($T_{расш}$, $P_{расш}$) [47].

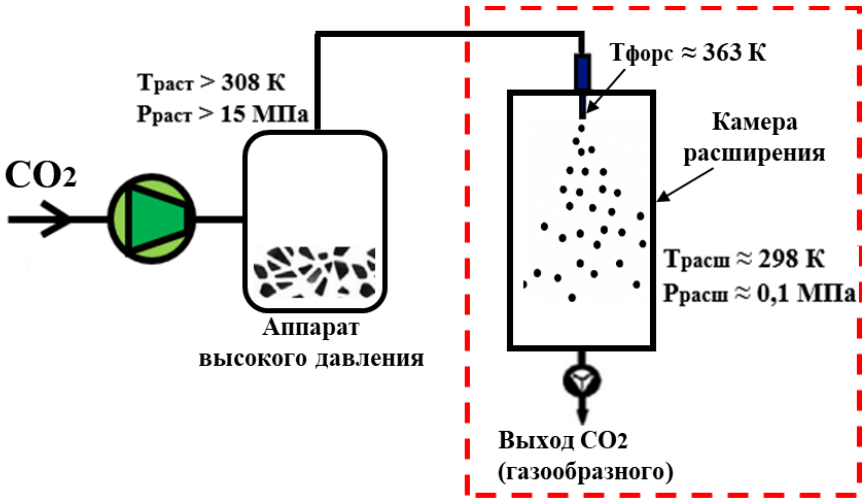


Рисунок 2.1 – Принципиальная схема процесса быстрого расширения сверхкритических растворов

При разработке установки для процесса RESS важно учитывать особенности проведения процесса под высоким давлением, конструкцию камеры расширения, которая должна обеспечивать эффективный сбор частиц и выход газообразного CO_2. Кроме того, для проведения процесса RESS и его модификаций важной составляющей является обеспечение форсунки системой нагрева для измерения и поддержания температуры на заданном значении, чтобы избежать замерзания и засорения форсунки при резком уменьшении давления и температуры. В данном случае возникает эффект Джоуля-Томсона, то есть адиабатическое дросселирование [42].

Для обеспечения нагрева форсунки в течение всего процесса были

подобраны патронные нагреватели, для чего были проведены предварительные расчеты требуемой мощности. Для этого использовалось уравнение (2.1), основанное на теплоемкости и изменении температуры при нагревании:

$$N = \frac{mC_p\Delta T}{t} \quad (2.1)$$

где m/t – массовый расход сверхкритического CO_2, кг/с; ΔT – разница между конечной и начальной температурой, К.

Рассматривался диапазон температур выше значений, при которых проводится растворение веществ в аппарате высокого давления. На рисунке 2.2 представлен график зависимости теплоемкости диоксида углерода от температуры в заданном диапазоне температур.

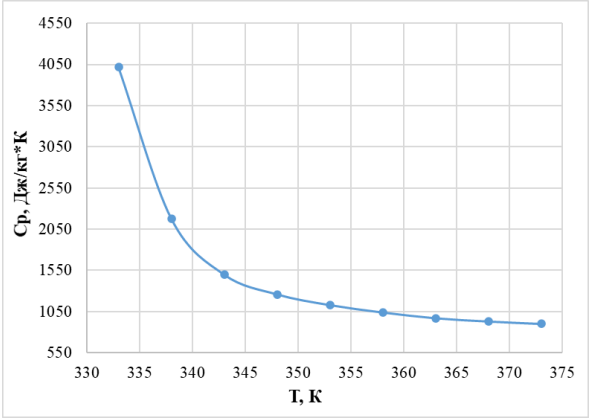


Рисунок 2.2 – График зависимости теплоемкости диоксида углерода от температуры

Температура на форсунке должна превышать температуру на стадии растворения (на 10–30 К) для предотвращения преждевременного образования частиц внутри форсунки. Для возможности нагрева форсунки вплоть до 363 К по результатам расчётов была получена мощность нагревателей до 800 Вт. Чтобы минимизировать перепады температуры и добиться равномерного нагрева форсунки, были выбраны четыре патронных нагревателя по 200 Вт каждый.

Далее для обеспечения измерения и поддержания температуры на форсунке на заданном значении патронные нагреватели были соединены с

контрольно-измерительными приборами, состоящими из терморегулятора ТРМ500, термопары, твердотельного реле KIPPRIBOR (15 А), проводов, передающих электрический сигнал, соединительных клемм и кабеля подключения питания [82].

В данной нагревательной системе значения температуры вблизи форсунки, измеренные при помощи термопары, передаются на терморегулятор. Далее проводится сравнение текущего значения температуры с заданным на терморегуляторе. В случае их различия подается регулирующее воздействие по ПИД-закону на твердотельное реле, от которого оно поступает на патронные нагреватели [82].

На следующем этапе была разработана камера расширения с конструкцией, обеспечивающей нагрев и контроль температуры непосредственно вблизи форсунки [47]. Чертеж конструкции совместно с форсункой изображен на рисунке 2.3.

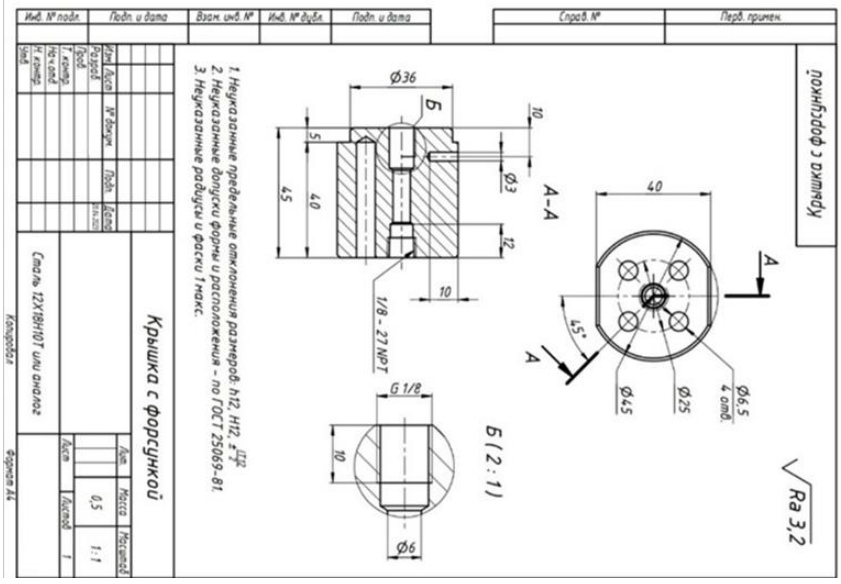


Рисунок 2.3 – Чертеж геометрии разработанной конструкции и форсунки

Данная конструкция предусматривает резьбовое отверстие для форсунки, 4 отверстия для патронных нагревателей диаметром 6,5 мм и дополнительное отверстие для термопары диаметром 3 мм (рисунок 2.4) [47, 82].

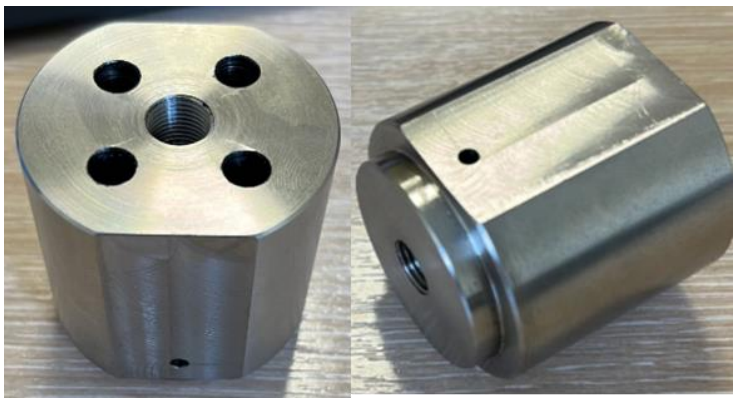


Рисунок 2.4 – Внешний вид разработанной ответной части форсунки

Для распыления использовалась гидравлическая форсунка фирмы Schlick Modell 553 S с факелом распыла «полный конус», углом распыления 30°, диаметром сопла 300 мкм, резьбой G 1/8 по стандарту ISO 228 (рисунок 2.5) [47, 82].



а б

Рисунок 2.5 – Форсунка Schlick Modell 553 S: а – внешний вид; б – чертеж форсунки

Длина форсунки H – 30 мм, диаметр форсунки D – 13 мм. Ширина гаечного ключа SW – 14 мм.

В таблице 2.1 представлена информация о геометрии факела распыла в зависимости от угла и расстояния от форсунки до поверхности распыла.

Таблица 2.1 – Размеры ширины факела распыла форсунки в зависимости от его угла и расстояния от форсунки до поверхности распыла [137]

Угол распыла форсунки	Ширина факела распыла (см) при различном расстоянии до поверхности распыла (см)						
	5	10	**15**	**25**	30	40	60
30˚	2,7	5,4	**8,0**	**13,4**	16,1	21,4	32,2

На основании данных о геометрии факела распыла были рассчитаны размеры камер расширения, обеспечивающие минимизацию осаждения частиц на стенках. Таким образом, были подобраны две камеры расширения: первая камера высотой 15 см и внутренним диаметром 10 см; вторая – высотой 25,0 см и внутренним диаметром 15,4 см. Для герметичного соединения с камерой расширения конструкция для внедрения системы нагрева, описанная выше, присоединяется к верхней крышке камеры сварным соединением. Внешний вид камеры расширения представлен на рисунке 2.6 [47].



Рисунок 2.6 – Внешний вид камеры расширения

Данная камера обеспечивает эффективный сбор частиц в нижней части на съемном мелкопористом фильтре из микроцеллюлозы. Данный материал фильтра неволоконный, что исключает попадание примесей в фракцию получаемых частиц. Фильтр был закреплен на перфорированной крышке, которая была напечатана на 3D-принтере по созданной модели. Крышка с фильтром была закреплена на камере с помощью клампового соединения.

Внешний вид нижней крышки камеры расширения представлен на рисунке 2.7.



Рисунок 2.7 – Внешний вид нижней крышки камеры расширения

Данная крышка герметично соединена со стенками камеры расширения, а перфорация крышки обеспечивает выход газообразного диоксида углерода.

На рисунке 2.8 представлен общий вид разработанной камеры расширения со встроенной системой нагрева форсунки.

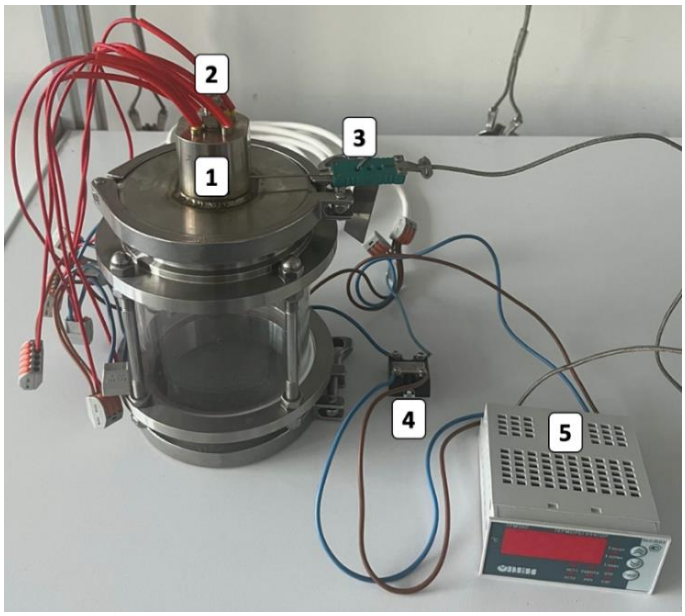


Рисунок 2.8 – Установка, включающая камеру расширения и нагревательную систему: 1 – крышка с конструкцией для размещения патронных нагревателей, термопары и форсунки; 2 – патронные нагреватели; 3 – термопара; 4 – твердотельное реле; 5 – терморегулятор [47]

На рисунке 2.9 приведена общая схема установки для проведения процесса RESS.

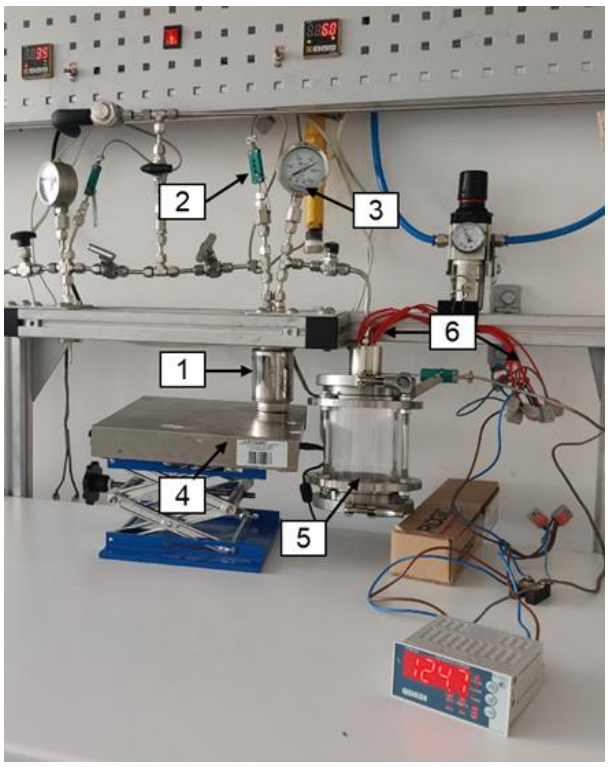


Рисунок 2.9 – Внешний вид лабораторной установки для проведения процесса быстрого расширения сверхкритических растворов:
1 – аппарат высокого давления (с нагревательной рубашкой); 2 – термопара; 3 – манометр; 4 – магнитная мешалка на регулируемой стойке; 5 – камера расширения; 6 – нагревательная система форсунки

Экспериментальная установка включает две функционально связанные части: аппарат высокого давления (1) и камеру расширения (5), в которых последовательно реализуются стадии растворения вещества в СК-CO_2 и последующего распыления раствора через форсунку в камеру расширения.

Аппарат высокого давления имеет рабочий объём 60 $см^3$ и снабжён нагревательной рубашкой, обеспечивающей поддержание заданной температуры. Контроль температуры осуществляется с помощью термопары, установленной непосредственно в аппарате и соединённой с регулятором температуры. Максимальные значения рабочих параметров составляют 20 МПа по давлению и 343 К по температуре. Растворение исследуемого вещества в СК-CO_2 проводится непосредственно в аппарате высокого давления; для интенсификации массообмена и ускорения процесса

предусмотрено перемешивание с использованием магнитной мешалки (4). Текущее значение давления контролируется манометром (3) [15].

Технологическая схема установки для проведения процесса RESS представлена на рисунке 2.10.

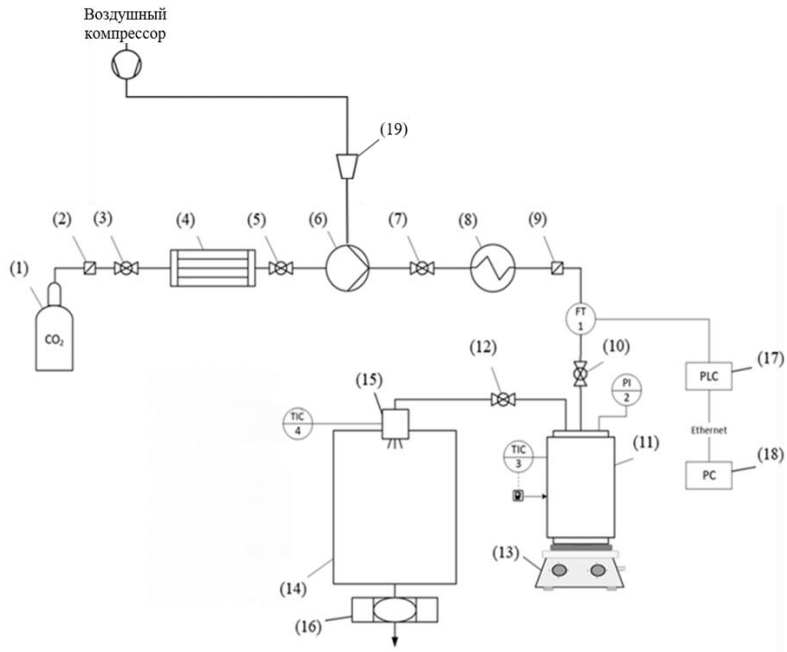


Рисунок 2.10 – Технологическая схема установки для проведения процесса RESS: (1) – баллон с диоксидом углерода; (2), (9) – фильтр; (3), (5), (7), (10), (12) – игольчатый вентиль; (4) – конденсатор; (6) – насос высокого давления; (8) – нагревательный теплообменник; (11) – аппарат высокого давления с нагревательной рубашкой; (13) – магнитная мешалка; (14) – камера расширения; (15) – распылительная форсунка с обогревом; (16) – перфорированная крышка; (17) – программируемый логический контроллер (PLC); (18) – персональный компьютер (PC); (19) – редуктор; 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 игольчатого вентиля (3) попадает в конденсатор (4), а затем на пневматический насос высокого давления (6), работающий с помощью сжатого воздуха, поступающего из компрессора на насос, проходя через редуктор (19). Давление на линии поступления сжатого воздуха к насосу показывает манометр на редукторе. Отношение давления на редукторе к давлению на линии нагнетания – 1:40 [47].

От насоса диоксид углерода поступает в нагревательный теплообменник (8), далее CO_2 поступает в аппарат высокого давления (11) и нагревается с помощью нагревательной рубашки до заданных значений температуры, соответствующих сверхкритическим условиям. Температура аппарата высокого давления регулируется за счёт нагревательной системы, состоящей из термопары, встроенной в аппарат и подключённой к регулятору (TIC3) (погрешность ±0,5 °C), который подаёт регулирующее воздействие на нагревательную рубашку, плотно контактирующую с аппаратом высокого давления. Давление в камере растворения регистрируется манометром (PI2) (погрешность измерений 0,25 МПа). В аппарате высокого давления происходит растворение вещества. Для интенсификации процесса растворения установлено магнитное перемешивающее устройство (13).

Из аппарата высокого давления при открытии вентиля (12) через форсунку (15) СК-CO_2 с растворённым веществом поступает в камеру расширения (14). Микронизированные частицы вещества собираются на фильтре, а диоксид углерода в виде газа выводится в атмосферу через нижнюю перфорированную крышку камеры расширения [47].

Таким образом, была разработана лабораторная установка для проведения процесса RESS, включающая аппарат высокого давления, в котором происходит растворение микронизируемого вещества в СК-CO_2, контрольно-измерительные приборы для поддержания температуры и давления на заданном значении в течение процесса, систему нагрева форсунки, камеру расширения, обеспечивающую эффективный сбор частиц. Предложенная конструкция создаёт основу для дальнейших экспериментальных исследований микронизации АФС.

Глава 3. Экспериментальная часть

В данной главе представлены результаты по микронизации салициловой кислоты при варьировании температуры, давления процесса, высоты камеры расширения (15 и 25 см); по микронизации эритромицина и фавипиравира при варьировании давления и температуры процесса. На основе данных по растворимости каждого вещества в СК-CO_2 в зависимости от давления и температуры были выбраны диапазоны параметров проведения процесса.

3.1 Экспериментальные и аналитические исследования по микронизации салициловой кислоты

Салициловая кислота — низкомолекулярное органическое соединение, 2-гидроксибензойная или фенольная кислота. Представляет собой бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в различных органических растворителях, включая этанол, диэтиловый эфир, при этом плохо растворимые в воде (1,8 г/л). Салициловая кислота и салицилаты проявляют выраженное противовоспалительное действие.

Зависимость растворимости салициловой кислоты в СК-CO_2 от давления и температуры процесса представлена на рисунке 3.1.

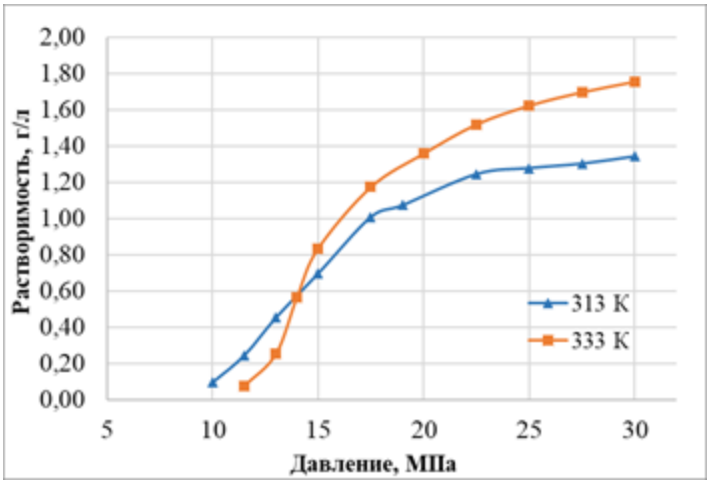


Рисунок 3.1 – График зависимости растворимости салициловой кислоты в сверхкритическом диоксиде углерода от давления при температурах 313 и 333 К [138]

По графику видно, что растворимость салициловой кислоты увеличивается при увеличении давления для двух температур. В диапазоне

давлений до 14 МПа (кроссоверная точка) влияние плотности СК-CO_2 является доминирующим, поэтому растворимость салициловой кислоты снижается с повышением температуры. При давлении выше 14 МПа доминирующее влияние оказывает давление насыщенных паров растворенного вещества, которое возрастает с увеличением температуры, что приводит к увеличению концентрации растворенного вещества в СК-CO_2 и его растворимости, поэтому в работе давление на этапе растворения было выбрано выше 14 МПа.

Для получения математической зависимости, описывающей влияние температуры и давления на размер частиц, были поставлены два полных факторных эксперимента (ПФЭ) при варьировании двух факторов (температуры и давления) на 3 уровнях. Необходимое количество экспериментов определялось по выражению (3.1):

$$N = 3^k = 3^2 = 9 \quad (3.1)$$

Таким образом, эксперименты по микронизации салициловой кислоты проводились при параметрах, приведенных в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Параметры микронизации салициловой кислоты с помощью процесса RESS

№	Т, К	Р, МПа	ρ(CO_2), кг/м^3	Растворимость (y), г/л
1	313	16	796	0,96
2		18	803	1,21
3		20	831	1,28
4	323	16	685	0,91
5		18	729	1,19
6		20	765	1,31
7	333	16	598	0,86
8		18	653	1,14
9		20	696	1,31

Варьируемые факторы нормировались при помощи линейного преобразования по уравнению (3.2):

$$x_j = \frac{z_j - z_j^0}{\Delta z_j} \tag{3.2}$$

где x_j – нормированная величина фактора; z_j – натуральная величина фактора; z_j^0 – координаты центра плана; Δz_j – интервал варьирования по оси.

$$z_j^0 = \frac{z_j^{min} + z_j^{max}}{2} \tag{3.3}$$

$$\Delta z_j = \frac{z_j^{max} - z_j^{min}}{2} \tag{3.4}$$

Для нормированных величин диапазон варьирования лежит в интервале $[-1; +1]$, координаты центра плана равны нулю и совпадают с началом координат. При планировании по схеме ПФЭ реализованы все возможные комбинации факторов (давления и температуры) на выбранных для исследования уровнях, образующих матрицу планирования (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Факторы на выбранных для исследования уровнях варьирования

Фактор	Δz_j	x_j		
		-1	0	+1
Температура, К	10	313	323	333
Давление, МПа	2	16	18	20

Таким образом, была получена матрица планирования ПФЭ (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Расширенная матрица планирования

№ опыта	x_0	x_1	x_2	x_1x_2
1	1	-1	-1	1
2	1	0	-1	0
3	1	1	-1	-1

Продолжение Таблицы 3.3

№ опыта	x_0	x_1	x_2	x_1x_2
4	1	-1	0	0
5	1	0	0	0
6	1	1	0	0
7	1	-1	1	-1
8	1	0	1	0
9	1	1	1	1

Полученная матрица планирования для ПФЭ обладает следующими свойствами, представленными в уравнениях (3.5)-(3.7):

$$\sum_{i=1}^{N} x_{ui}x_{ji} = 0;\ u \neq j;\ u,j = 1,2,\dots,k \tag{3.5}$$

$$\sum_{i=1}^{N} x_{ji} = 0;\ j = 1,2,\dots,k;\ i \neq 0 \tag{3.6}$$

$$\sum_{i=1}^{N} x_{ji}^2 = 6;\ j = 0,1,\dots,k \tag{3.7}$$

При микронизации салициловой кислоты были проведены три серии по девять экспериментов с использованием камер расширения высотой 15 и 25 см.

Первым этапом процесса микронизации с RESS является загрузка салициловой кислоты в аппарат высокого давления объемом 60 см^3.

Массовая загрузка вещества в аппарат высокого давления определяется по уравнению (3.8):

$$m = y_2 \frac{V\rho_1 M_2}{M_1} \tag{3.8}$$

Далее в аппарат высокого давления подается диоксид углерода, достигаются параметры: давление 16-20 МПа и температура 313-333 К.

Давление в аппарате измеряется манометром.

Следующий этап процесса – растворение салициловой кислоты в СК-CO_2 в течение 40 минут.

Последний этап – распыление раствора салициловой кислоты и СК-CO_2 через распылительную форсунку в камеру расширения в периодическом режиме. Температура форсунки поддерживается с помощью патронных нагревателей, равной 363 К.

Сканирующая электронная микроскопия

По результатам эксперимента были проведены аналитические исследования для оценки формы и размера исходных частиц салициловой кислоты и частиц после процесса RESS с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JEOL JSM 6510LV (рисунок 3.2) в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева.



Рисунок 3.2 – Сканирующий электронный микроскоп JEOL JSM 6510 LV

Основными техническими характеристиками сканирующего электронного микроскопа являются:

— разрешение в высоковакуумном режиме: 3,0 нм (при 30 кВ);

— разрешение в низковакуумном режиме: 4,0 нм (при 30 кВ);

— тип источника электронов: термоэмиссионный вольфрамовый катод;

— ускоряющее напряжение: 500 В – 30 кВ;

— увеличение: х5 – х300 000.

Исследуемые образцы были зафиксированы на алюминиевом держателе при помощи токопроводящего углеродного скотча. Затем образцы покрывали слоем платины толщиной около 5 нм на установке JFC-1 600 («JEOL», Япония). Микрофотографии образцов получали при детектировании вторичных электронов, ускоряющем напряжении – 20 кВ, фокусном расстоянии – 10 мм в диапазоне увеличений от 5000 до 100000 [47].

Для определения фазового состава частиц был проведен рентгенофазовый анализ на дифрактометре (BTX Olympus, Япония) (рисунок 3.3).

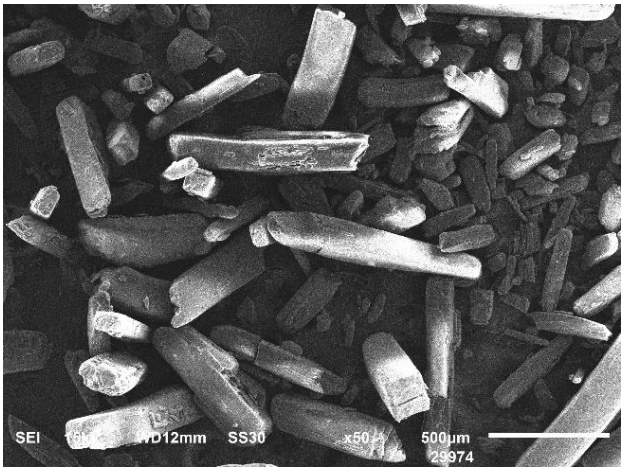


Рисунок 3.3 – Дифрактометр BTX Olympus

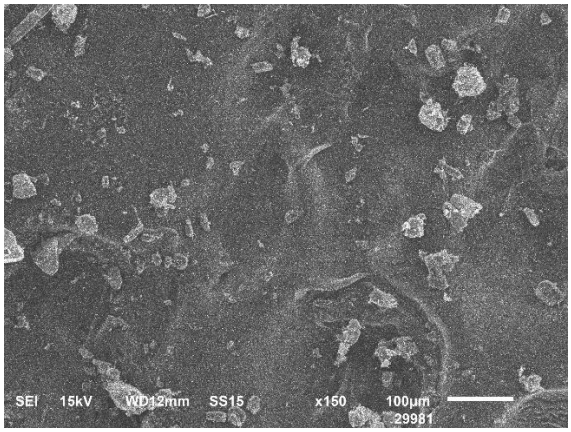
Рентгенофазовый анализ основан на получении данных о химическом составе образца на основе рентгеновской дифракции. Основной целью рентгенофазового анализа (РФА) является идентификация отдельных фаз в смеси на основе анализа дифракционной картины, полученной из исследуемого образца. Определение содержания вещества в смеси основано на наборе его межплоскостных расстояний и относительных интенсивностях соответствующих линий на дифрактограмме рентгеновских лучей. Рентгенофазовый анализ основан на явлении дифракции рентгеновских лучей на кристаллической решетке с использованием излучения с длиной волны, сравнимой с межатомными расстояниями в кристалле.

Результаты аналитических исследований салициловой кислоты

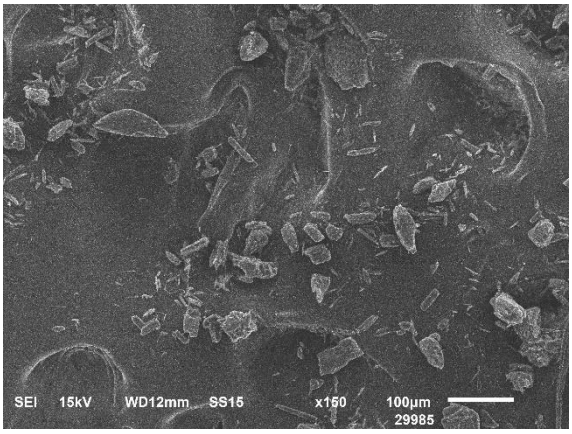
Полученные СЭМ-изображения представлены на рисунке 3.4.



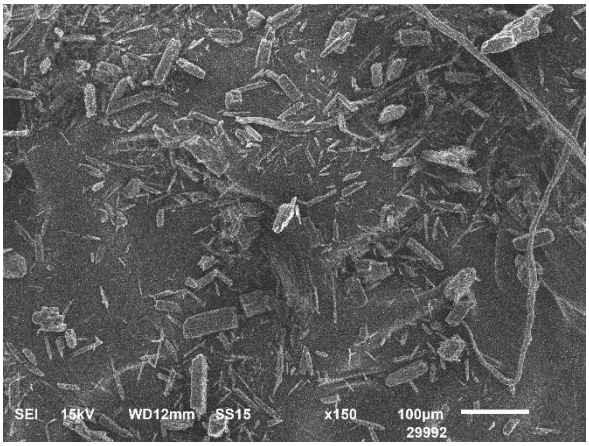
а



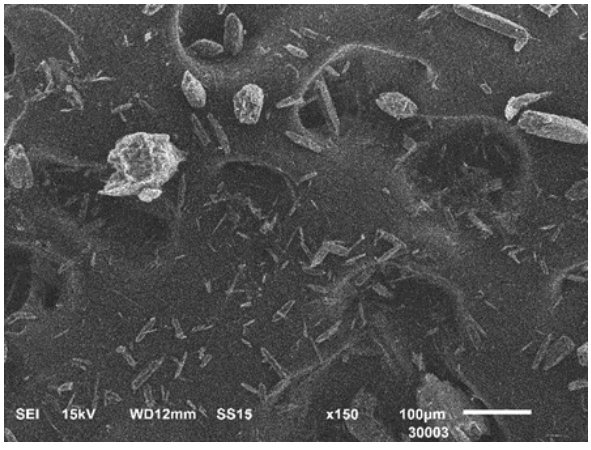
б



в



г



д

Рисунок 3.4 – СЭМ-изображения частиц салициловой кислоты:
а – до микронизации; б – полученных в ходе процесса RESS при 323 К и 18 МПа;
в – 333 К и 18 МПа; г – 313 К и 20 МПа; д – 323 К и 20 МПа

Исходная салициловая кислота представляла собой крупные кристаллы длиной более 500 мкм. После процесса RESS средний размер частиц уменьшился в зависимости от температуры и давления процесса. Так, длина сформированных частиц составляла менее 100 мкм, а средняя ширина – порядка 5 мкм. Повышение температуры и давления процесса сопровождалось уменьшением размеров полученных частиц салициловой кислоты.

С помощью программы ImageJ были обработаны СЭМ-изображения с выборкой по 60 частиц на каждый образец. Были построены графики распределения частиц по размерам исходной салициловой кислоты и полученной после микронизации (рисунок 3.5).

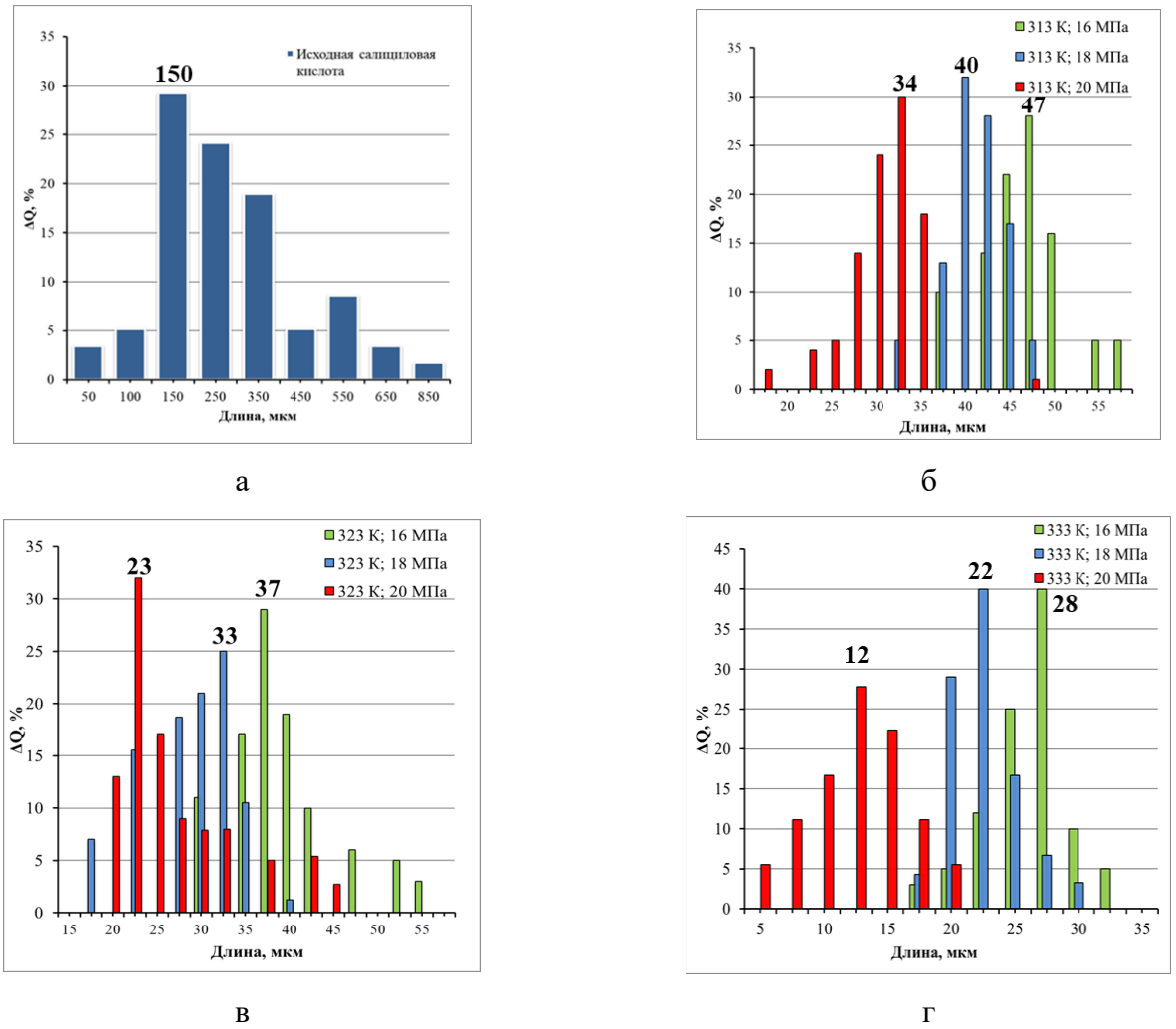


Рисунок 3.5 – Графики распределения частиц салициловой кислоты по размерам (высота камеры – 15 см): а – исходной салициловой кислоты; микронизированной при 16-20 МПа и б – 313 К; в – 323 К; г – 333 К

Так, средний размер частиц до микронизации составил 150 мкм, после процесса RESS при увеличении давления с 16 до 20 МПа и постоянной температуре 313 К размер полученных частиц уменьшился с 47 до 34 мкм, при постоянной температуре 323 К – с 37 до 23 мкм, при постоянной температуре 333 К – с 28 до 12 мкм.

Был рассчитан материальный баланс массы частиц салициловой кислоты, полученной по результатам экспериментов при варьировании параметров процесса (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Материальный баланс частиц салициловой кислоты после процесса RESS

Температура, К	Давление, МПа	Вход		Выход		Выход, %
		$m_{СК\text{-}CO_2}$, г	$m_{АФС0}$, г	$m_{АФС}$, г	$m_{газ\text{-}co_2}$, г	
313	16	125±15	0,17	0,08	115±20	47,06
	18		0,21	0,12		57,14
	20		0,23	0,14		60,87
323	16		0,16	0,07		43,75
	18		0,21	0,11		52,38
	20		0,24	0,14		58,33
333	16		0,16	0,08		50,00
	18		0,20	0,11		55,00
	20		0,24	0,13		54,17

Выход частиц салициловой кислоты при микронизации методом RESS определяется совместным влиянием давления и температуры растворения. При постоянной температуре повышение давления от 16 до 20 МПа приводит к увеличению выхода, что связано с повышением растворяющей способности по отношению к салициловой кислоте. Увеличение температуры с 313 до 333 К при постоянном давлении приводит к тому, что выход уменьшается, так как при более высоких давлениях формируются более мелкие частицы, которые

могут оседать на стенках камеры и частично проходить через фильтр вместе с газовым потоком. Максимальный выход 60,87% достигается при наименьшей из исследованных температур (313 К) и наибольшем давлении (20 МПа), при которых формируются частицы большего размера, обеспечивающие наиболее эффективный их сбор на фильтре.

Полученные рентгенограммы исходных и микронизированных частиц салициловой кислоты представлены на рисунке 3.6.

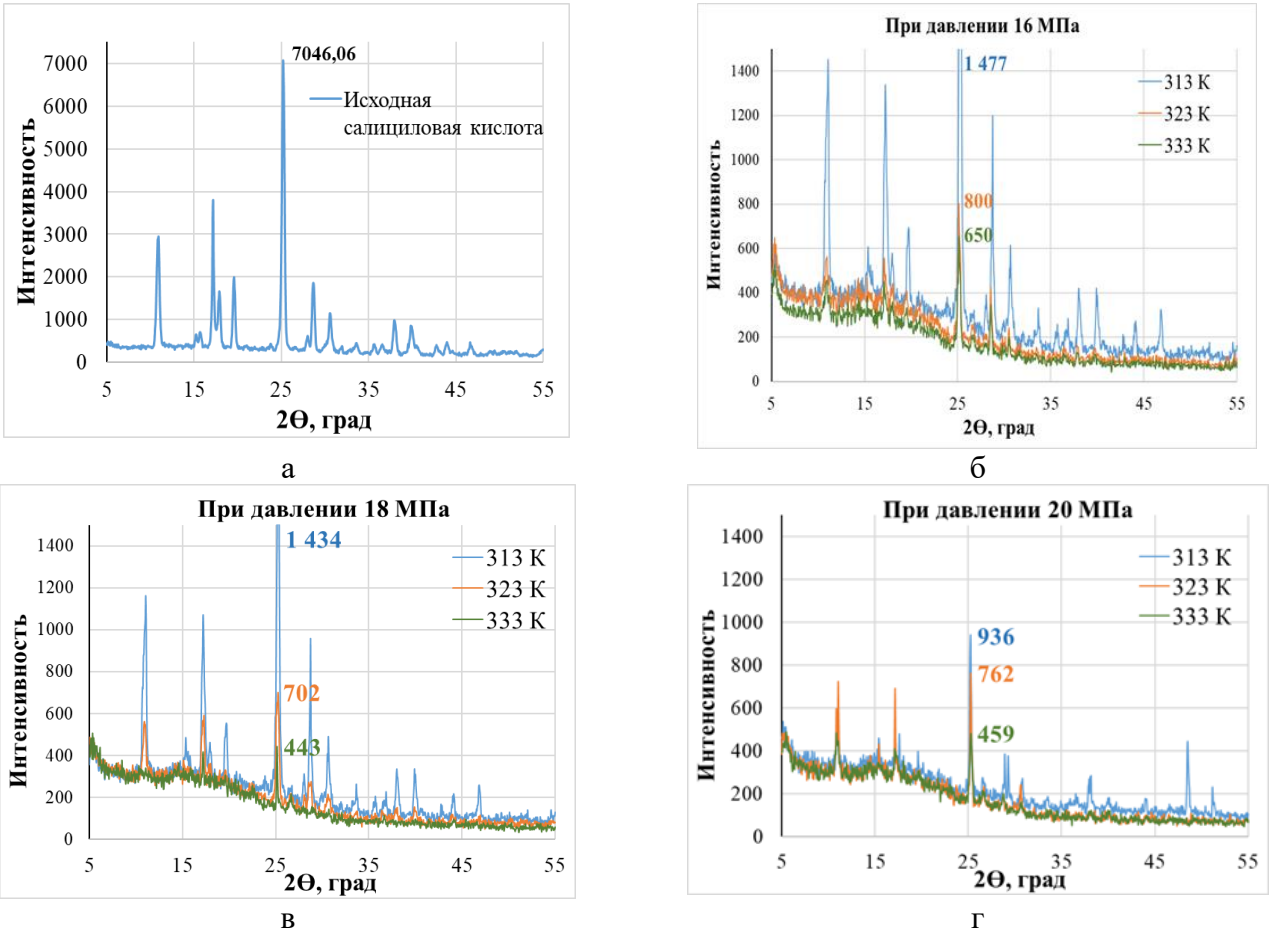


Рисунок 3.6 – Рентгенограммы исходных (а) и микронизированных с помощью RESS частиц салициловой кислоты при 313, 323, 333 К и (б) – 16 МПа; (в) – 18 МПа; (г) – 20 МПа

Наличие пиков, имеющих высокое значение интенсивности, свидетельствует о кристаллической структуре исходной салициловой кислоты. Была рассчитана степень кристалличности, которая для исходной салициловой кислоты составила 37,8 %. При этом кристаллическая структура частиц сохраняется при постоянной температуре 313 К с интенсивностью пика

выше 1400 при давлениях 16 и 18 МПа. Интенсивность пиков салициловой кислоты уменьшается при увеличении температуры и давления процесса, как и степень кристалличности. Так, интенсивность пика уменьшилась с 7046 для исходных частиц (рисунок 3.6 а) до 650 при 333 К и 16 МПа (рисунок 3.6 б); 443 при 333 К и 18 МПа (рисунок 3.6 в); 459 при 333 и 20 МПа (рисунок 3.6 г). Наименьшие значения пиков соответствуют частицам, полученным при максимальной температуре 333 К и давлениях 18 и 20 МПа. Степень кристалличности для микронизированной салициловой кислоты была рассчитана по уравнению 3.9:

$$X_{\text{к}} = \frac{A_{\text{к}}}{A_{\text{общ}}} \cdot 100\% \qquad (3.9)$$

где $X_{\text{к}}$ – степень кристалличности, %; $A_{\text{к}}$ – площадь кристаллических пиков; $A_{\text{общ}}$ – общая площадь под полной кривой.

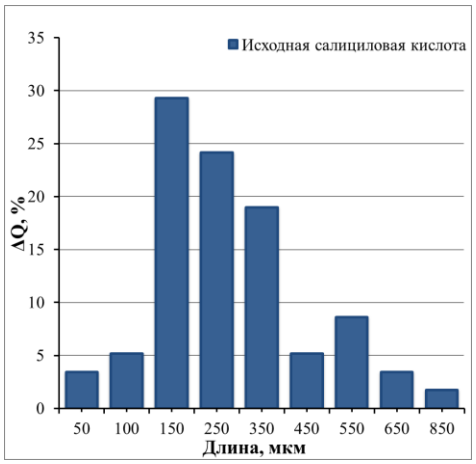
В таблице 3.5 представлены данные степени кристалличности для частиц салициловой кислоты, полученных в процессе RESS при различных температурах и давлениях.

Таблица 3.5 – Степень кристалличности микронизированной салициловой кислоты

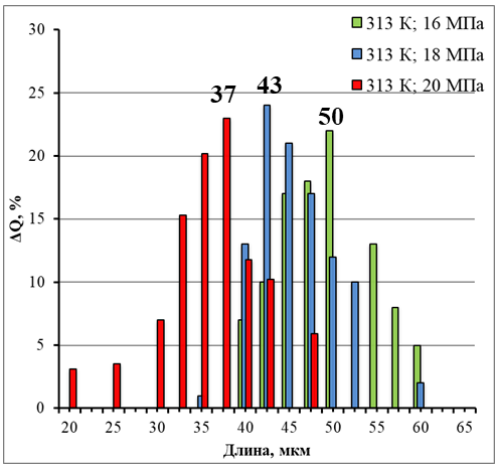
№	Т, К	Р, МПа	Степень кристалличности, %
1	313	16	19,0
2		18	10,2
3		20	8,5
4	323	16	19,5
5		18	10,2
6		20	8,8
7	333	16	10,4
8		18	9,5
9		20	8,5

Можно сделать вывод, что для частиц салициловой кислоты, полученных после RESS, характерны снижение степени кристалличности и рост доли аморфной фазы, так как на спектрах наблюдается образование аморфного гало. Таким образом, процесс RESS позволяет изменять степень кристалличности и аморфности вещества за счёт уменьшения размера частиц при варьировании давления и температуры процесса.

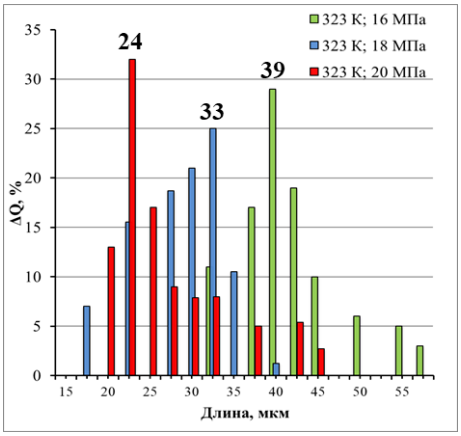
Для исследования влияния высоты камеры расширения также проведены эксперименты с использованием камеры расширения высотой 25 см при температуре 313-333 К и давлении 16-20 МПа (рисунок 3.7). С помощью программы ImageJ были обработаны СЭМ-изображения полученных частиц микронизированной салициловой кислоты и построены дифференциальные кривые распределения частиц по размерам.



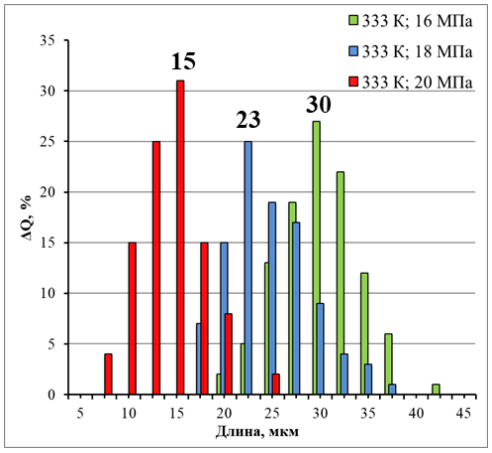
а



б



в



г

Рисунок 3.7 – Графики распределения частиц салициловой кислоты по размерам (высота камеры – 25 см): а – исходной салициловой кислоты; микронизированной при 16-20 МПа и б – 313 К; в – 323 К; г – 333 К

Анализ данных показал, что в процессе RESS при постоянной температуре 313 К и увеличении давления с 16 до 20 МПа размер полученных частиц уменьшился с 50 до 37 мкм, при постоянной температуре 323 К и увеличении давления с 16 до 20 МПа – с 39 до 24 мкм, соответственно, при постоянной температуре 333 К и давлениях 16; 18; 20 МПа средний размер частиц составил 30; 23; 15 мкм. При увеличении давления увеличивается плотность СК-CO_2, и увеличивается растворимость салициловой кислоты в СК-CO_2 и, следовательно, увеличивается степень перенасыщения, скорость зародышеобразования, что приводит к уменьшению размера частиц в ходе распыления.

Регрессионный анализ результатов экспериментов по микронизации салициловой кислоты

По результатам экспериментальных исследований был проведен регрессионный анализ полученных результатов. В таблице 3.6 приведены значения факторов в безразмерных величинах при варьировании на трех уровнях и полученные значения размера частиц для камер высотой 15 и 25 см.

Таблица 3.6 – Расширенная матрица планирования с результатами размера частиц

№ опыта	x_0	x_1	x_2	x_1x_2	Размер частиц Y_i, мкм (высота камеры – 15 см)	Размер частиц Y_i, мкм (высота камеры – 25 см)
1	1	-1	-1	1	47	50
2	1	0	-1	0	40	43
3	1	1	-1	-1	34	37
4	1	-1	0	0	37	39
5	1	0	0	0	33	33
6	1	1	0	0	23	24

Продолжение Таблицы 3.6

№ опыта	x_0	x_1	x_2	x_1x_2	Размер частиц Y_i, мкм (высота камеры – 15 см)	Размер частиц Y_i, мкм (высота камеры – 25 см)
7	1	-1	1	-1	28	30
8	1	0	1	0	22	23
9	1	1	1	1	12	15

При использовании ПФЭ в уравнение регрессии (3.10) введены эффекты парного взаимодействия (x_1x_2) факторов при влиянии на размер частиц [1]:

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 \quad (3.10)$$

Коэффициенты уравнения регрессии определялись суммой скалярных произведений каждого x_i в столбце на соответствующий Y_i, деленной на количество экспериментов по уравнениям (3.11), (3.12):

$$b_j = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} x_{ji}y_i \quad (3.11)$$

$$b_{ju} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} \left(x_jx_u\right)_i y_i \quad (3.12)$$

Для экспериментов, проводимых с камерами высотой 15 и 25 см были поставлены 3 параллельных опыта и определены размеры частиц, после чего была рассчитана дисперсия воспроизводимости по уравнению (3.13):

$$s^2_{\text{воспр}} = \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_i - \bar{y}_i)^2}{f_{\text{воспр}}} \quad (3.13)$$

Ошибка всех коэффициентов определялась одинаково из-за ортогональности плана по уравнению (3.14):

$$S_{b_j} = \frac{S_{\text{воспр}}}{\sqrt{N}} \quad (3.14)$$

При исключении незначимого коэффициента пересчёт остальных коэффициентов не требовался.

Были найдены расчетные значения критерия Стьюдента, с помощью которых определялись значимые коэффициенты в уравнении регрессии по уравнению (3.15):

$$t_j = \frac{|b_j|}{s_{bj}} \quad (3.15)$$

Полученные расчетные значения критерия Стьюдента сравнивались с табличным значением по таблице квантилей распределения Стьюдента. Для этого необходимо было установить уровень значимости p и рассчитать число степеней свободы воспроизводимости ($f_{\text{воспр}}$). Рассматриваемый коэффициент является значимым в том случае, если выполняется следующее неравенство (3.16):

$$t_j = \frac{|b_j|}{s_{b_j}} > t_{(f_{\text{воспр}};\, p)} \quad (3.16)$$

В результате расчетов были получены следующие значения (таблица 3.7) для оценки значимости коэффициентов уравнения регрессии для экспериментов, проведенных в камере высотой 15 см.

Таблица 3.7 – Рассчитанные коэффициенты и значения критерия Стьюдента для определения значимых коэффициентов

b_0	b_1	b_2	b_{12}
30,7	-6,6	-4,8	**-0,3**
t_0	t_1	t_2	t_{12}
265,9	56,8	41,4	**2,9**

Табличное значение критерия Стьюдента для уровня значимости p = 0,05 при числе степеней свободы для 3 параллельных опытов $f = m - 1 =$

$3 - 1 = 2$ равно $t_{0,05}(2) = 4{,}30$. Значимыми коэффициентами являются те, для которых рассчитанный критерий по модулю больше табличного, значит коэффициент b_{12} является незначимым и исключается из уравнения. Таким образом, полученное уравнение регрессии имеет вид:

$$\hat{Y} = 30{,}7 - 6{,}6x_1 - 4{,}8x_2 \quad (3.17)$$

где $\hat{Y}$ – размер частиц, мкм; x_1 – безразмерная величина, соответствующая температуре процесса; x_2 – безразмерная величина, соответствующая давлению процесса.

При проведении регрессионного анализа результатов эксперимента, проведенного в камере высотой 25 см, были получены следующие (таблица 3.8) значения для оценки значимости коэффициентов уравнения регрессии.

Таблица 3.8 – Рассчитанные значения коэффициентов уравнения и значения t-критерия

b_0	b_1	b_2	b_{12}
32,7	-6,9	-4,8	**-0,2**
t_0	t_1	t_2	t_{12}
325,4	68,6	47,6	**2,2**

Табличное значение критерия Стьюдента для уровня значимости p = 0,05 при числе степеней свободы $f = m - 1 = 3 - 1 = 2$ равно $t_{0,05}(2) = 4{,}30$. Полученное уравнение регрессии имеет вид:

$$\hat{Y} = 32{,}7 - 6{,}9x_1 - 4{,}8x_2 \quad (3.18)$$

Для проверки адекватности полученных регрессионных уравнений были рассчитаны значения размера частиц по уравнению регрессии $\hat{Y}$ при соответствующих экспериментальных значениях факторов (таблица 3.9). Полученные расчётные значения сравнивались с экспериментальными результатами, после чего оценивалась дисперсия адекватности.

Таблица 3.9 –Значения размера частиц, полученные по уравнению регрессии для двух камер расширения (15 и 25 см)

$\hat{Y}$, мкм (высота камеры 15 см)	42	37	32	35	31	26	29	24	19
$\hat{Y}$, мкм (высота камеры 25 см)	44	40	35	37	33	28	31	26	21

Дисперсия адекватности была рассчитана как отношение суммы квадратов отклонений экспериментальных значений от расчётных к числу степеней свободы адекватности в соответствии с уравнением (3.19):

$$s^2_{\text{ад}} = \frac{\sum_{i=1}^{N}\left(y_i - \hat{y}_i\right)^2}{f_{\text{ад}}} \tag{3.19}$$

где $f_{\text{ад}} = N - l$ – число степеней свободы адекватности; l – число значимых коэффициентов в уравнении регрессии.

Адекватность полученного уравнения проверялась по критерию Фишера, который составляет отношение дисперсии адекватности и воспроизводимости, как представлено в уравнении (3.20):

$$F = \frac{s^2_{\text{ад}}}{s^2_{\text{воспр}}} \tag{3.20}$$

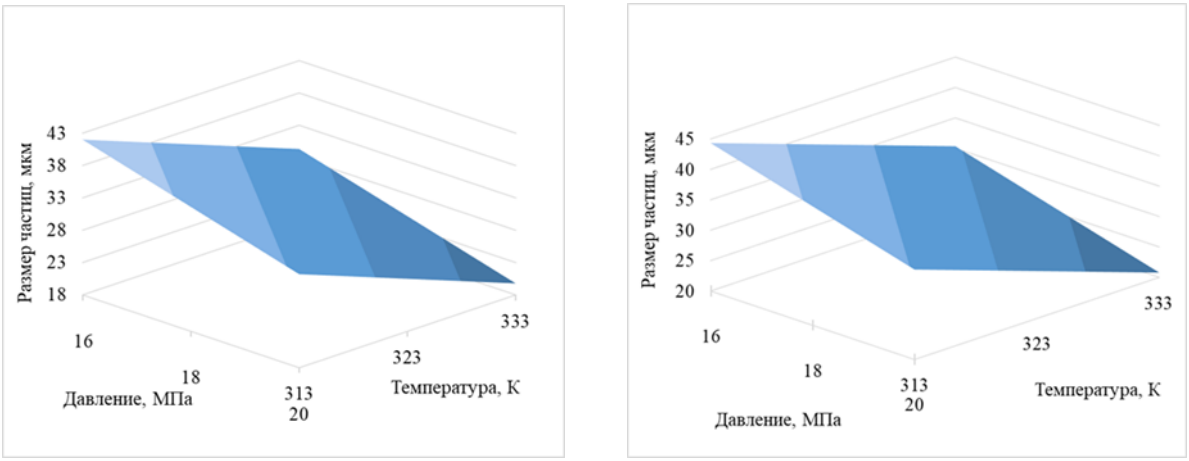
Полученные расчетные значения критерия Фишера сравнивались с табличным значением по таблице квантилей распределения Фишера. Табличное значение $F_{0,05}$ зависит от $f_1 = f_{\text{ад}}$ и $f_2 = f_{\text{воспр}}$. Уравнение регрессии является адекватным в том случае, если выполняется следующее неравенство (3.21):

$$F = \frac{s^2_{\text{ад}}}{s^2_{\text{воспр}}} < F_{0,05}(f_1, f_2) \tag{3.21}$$

Табличное значение критерия Фишера $F_{0,05}(f_1, f_2) = 19{,}3$, где $f_1 = N - l = 9 - 3 = 6$; $f_2 = m - 1 = 3 - 1 = 2$. Расчетное значение критерия Фишера – 18,4; таким образом можно сделать вывод об адекватности

полученных уравнений, так как расчетное значение критерия Фишера меньше табличного.

Значимое влияние на размер частиц оказывает изменение как температуры, так и давления в аппарате высокого давления, при этом наибольший вклад вносит изменение температуры. Полученные по уравнению регрессии графики зависимости размера частиц от температуры и давления при высоте камеры 15 и 25 см представлены на рисунке 3.8.



а б

Рисунок 3.8 – Графики зависимости размера частиц от температуры и давления: при высоте камеры: а – 15 см и б – 25 см

Полученные уравнения регрессии адекватно описывают эксперименты и позволяют рассчитать размер частиц при различных давлениях и температурах в исследуемом диапазоне значений без проведения дополнительных экспериментов.

Для оценки влияния высоты камеры расширения на средний размер частиц применялся парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок (при высоте камеры 15 и 25 см). Для этого сначала было рассчитано среднее значение разности между размером частиц для высоты камеры 15 и 25 см при различных температуре и давлении и далее анализировалась выборка разностей, после чего была найдена выборочная дисперсия по уравнению (3.22):

$$s_{\bar{d}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N}\left(d_i - \bar{d}\right)^2}{f} \quad (3.22)$$

где d_i – разность между размером частиц для двух камер расширения в одном опыте, мкм; $\bar{d}$ – среднее значение разности между размером частиц для двух камер расширения по всем опытам, мкм; f – число степеней свободы.

Далее была рассчитана стандартная ошибка средней разности между размером частиц по уравнению (3.23):

$$SE_{\bar{d}} = \sqrt{\frac{s_{\bar{d}}^2}{N}} \quad (3.23)$$

После этого по парному t-критерию Стьюдента была проверена гипотеза о том, что средняя разность между значениями размера частиц, полученных с использованием камеры 25 и 15 см, равна нулю по уравнению (3.24):

$$t = \frac{\bar{d} - h_{d0}}{SE_{\bar{d}}} \quad (3.24)$$

Расчетное значение парного t-критерия Стьюдента составило $t = 5{,}37$. Сравнение с табличным значением t-критерия, равным 2,31, для двусторонней проверки гипотезы при уровне значимости 0,05, числе степеней свободы $f = 8$ показало, что расчетное значение превышает табличное, что позволяет отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии средней разности между размерами частиц, полученных с использованием камеры 15 и 25 см. Таким образом, на основании парного t-критерия можно сделать вывод, что при исследованных диапазонах температуры и давления изменение высоты камеры с 15 до 25 см оказывает статистически значимое влияние на размер частиц. Увеличение высоты камеры приводит к росту среднего размера частиц, поскольку увеличивается время пребывания частиц в камере, при этом по мере прохождения потока вдоль камеры доминирующими механизмами роста частиц являются конденсация и коагуляция уже образовавшихся частиц.

По проведенным экспериментальным исследованиям и полученному уравнению регрессии можно сделать вывод о значимом влиянии температуры и давления на размер частиц. При этом с их увеличением уменьшается средний размер частиц, что напрямую связано с растворимостью салициловой кислоты в СК-CO_2. Увеличение растворимости приводит к повышению концентрации вещества в СК-CO_2, увеличению степени перенасыщения и скорости зародышеобразования, большему количеству центров зародышеобразования, в результате чего формируются частицы меньшего размера [47]. Таким образом, полученные зависимости позволяют рассчитывать размер полученных частиц в диапазонах давления 16-20 МПа и температуры 313-333 К для камер расширения высотой 15 и 25 см.

3.2 Микронизация эритромицина при варьировании параметров процесса

В качестве следующего микронизируемого вещества был выбран эритромицин – широко используемый макролидный антибиотик. Выбор данного вещества для микронизации обусловлен его малой растворимостью в воде.

На рисунке 3.9 представлены данные по растворимости эритромицина в сверхкритическом диоксиде углерода в зависимости от давления и температуры [139].

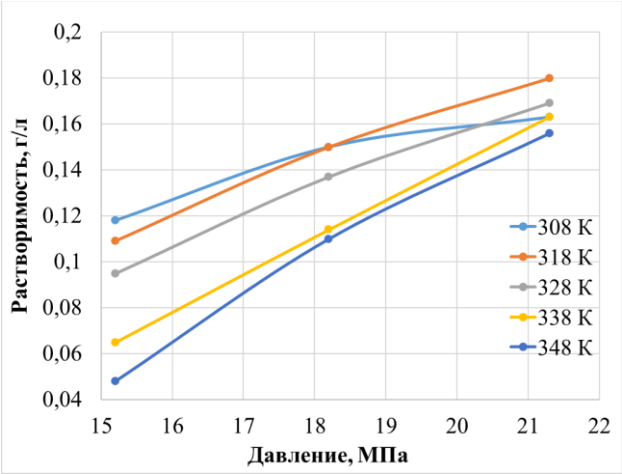


Рисунок 3.9 – Растворимость эритромицина в СК-CO_2 в зависимости от давления (15-21 МПа) и температуры (308-348 К) процесса

Данные, представленные на графике, показывают, что растворимость эритромицина в СК-CO_2 растет с увеличением давления. Аппарат высокого давления в используемой установке рассчитан на проведение процессов при давлении не более 20 МПа. Для эритромицина при давлении ниже 20,2 МПа при постоянных давлениях растворимость увеличивается с уменьшением температуры, что связано с увеличением плотности диоксида углерода (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Параметры эксперимента по микронизации эритромицина

№	Т, К	Р, МПа	$\rho(CO_2)$, кг/м^3	Растворимость, (у), г/л
1	308	15,2	818	0,118
2		18,2	850	0,150
3		20,2	868	0,163
4	318	15,2	745	0,109
5		18,2	792	0,150
6		20,2	816	0,180
7	328	15,2	657	0,095
8		18,2	726	0,137
9		20,2	758	0,169

Первым этапом микронизации эритромицина методом RESS является загрузка эритромицина в аппарат высокого давления. Масса эритромицина была рассчитана исходя из его растворимости в СК-CO_2 при соответствующих температуре и давлении [140].

Далее CO_2 из баллона проходит через фильтр, конденсатор, пневматический насос высокого давления и нагревательный теплообменник, где происходит его переход в сверхкритическое состояние, затем попадает в аппарат высокого давления. В аппарате достигаются параметры процесса: давление 15-20 МПа и температура 308-328 К. Давление в аппарате измеряется

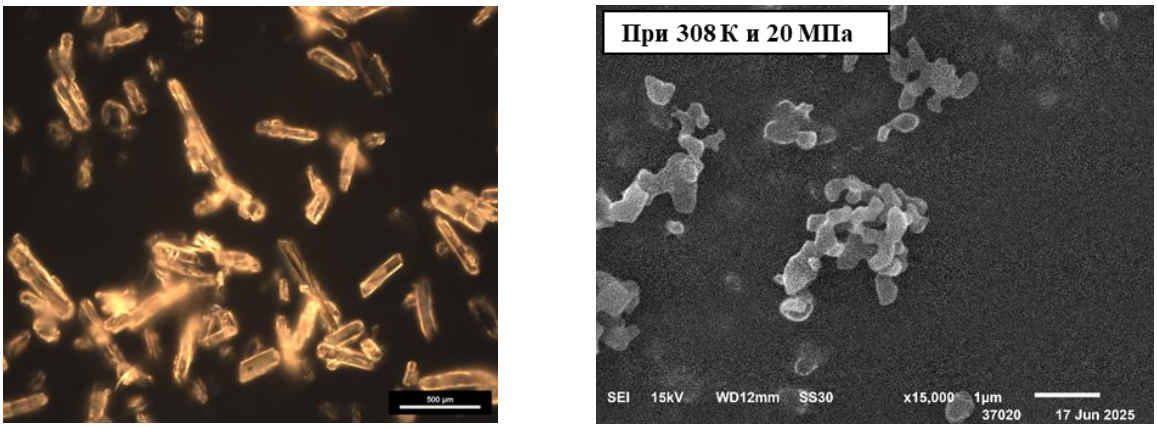
манометром. Для поддержания постоянной температуры аппарат оборудован нагревательной рубашкой, которая управляется терморегулятором [47,15, 140].

Следующий этап процесса – растворение эритромицина в СК-CO_2 в течение 60 минут. Магнитная мешалка используется для интенсификации процесса растворения.

Завершающий этап – распыление раствора эритромицина через форсунку в камеру расширения высотой 15 см. Температура на форсунке – 363 К.

Полученные частицы эритромицина осаждаются на фильтре в нижней части камеры расширения, диоксид углерода в виде газа выводится в атмосферу через нижнюю перфорированную крышку [140].

Были проведены 3 серии по 9 экспериментов микронизации эритромицина с помощью процесса RESS [140]. Изображения частиц эритромицина до и после микронизации, полученные с помощью оптического микроскопа и СЭМ, представлены на рисунке 3.10.

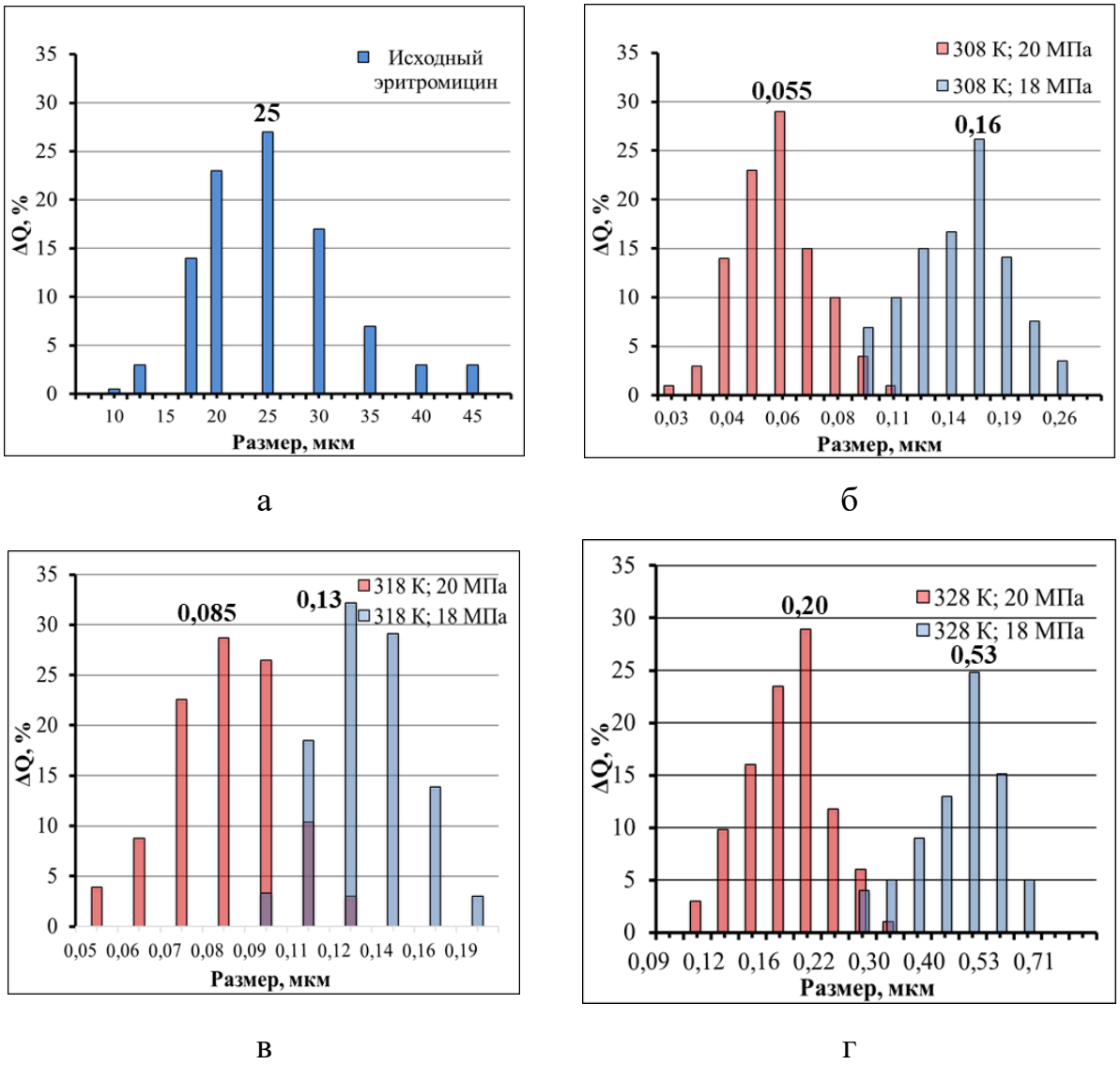


а б

Рисунок 3.10 – Изображения частиц эритромицина, полученные с помощью:
а – оптического микроскопа до RESS; б – СЭМ после RESS при 308 К и 20 МПа

Размер полученных частиц определялся методом динамического светорассеяния на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). На

рисунке 3.11 изображены графики зависимости размера полученных в результате процесса RESS частиц от температуры и давления [140].



а б

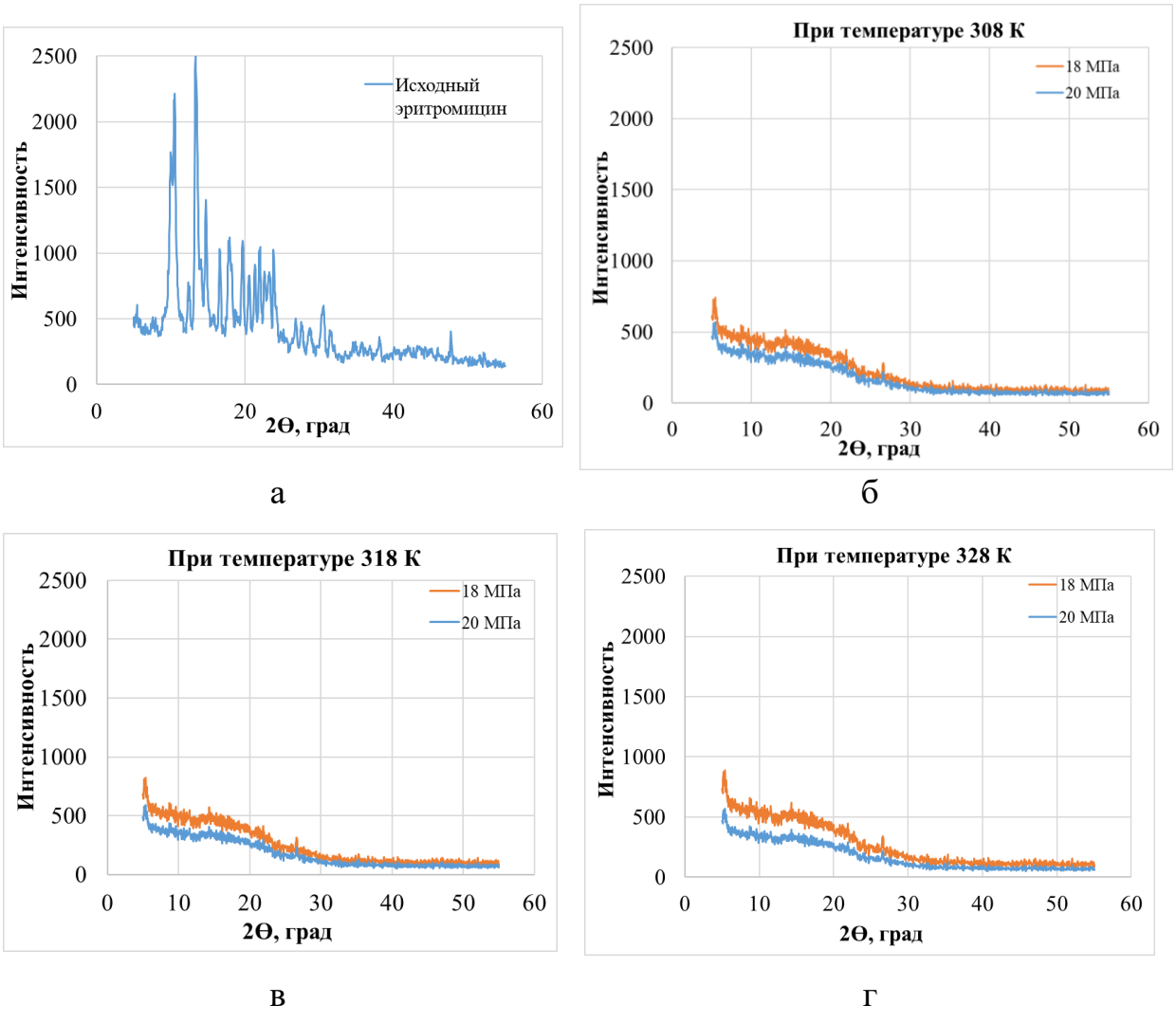
в г

Рисунок 3.11 – Графики распределения частиц эритромицина по размерам: а – исходного и микронизированного при б – 308 К и 18, 20 МПа; в – 318 К и 18, 20 МПа; г – 328 К и 18, 20 МПа

При наибольшем давлении (20 МПа) и наименьшей температуре (308 К) наблюдается образование наночастиц со средним размером 55 нм и узким распределением частиц по размеру. При температуре 318 К и давлениях 18 и 20 МПа образовались наночастицы размером 85 и 130 нм. При этом наименьший размер частиц соответствует параметрам (308 К; 318 К, 20 МПа), при которых плотность CO_2 и растворимость эритромицина в СК-CO_2

наибольшая. Температура существенно влияет на размер частиц, с ее увеличением распределение частиц по размерам смещается в сторону больших размеров, тогда как увеличение давления способствует уменьшению размера частиц [140].

Для определения фазового состава частиц эритромицина был проведен рентгенофазовый анализ для исходных и микронизированных частиц эритромицина с наименьшим полученным размером. Результаты анализа представлены на рисунке 3.12.



а б

в г

Рисунок 3.12 – Рентгенограммы: а – исходных и микронизированных с помощью RESS частиц эритромицина при 18 и 20 МПа и б – 308 К; в – 318 К; г – 328 К

Исходные частицы эритромицина имеют кристаллическую структуру, подтвержденную наличием высоких пиков (до 2500) на дифрактограмме и

рассчитанным значением степени кристалличности 48,3%. Отсутствие выраженных пиков и наличие аморфного гало для частиц эритромицина, полученных с помощью RESS, свидетельствуют об их аморфной структуре.

3.3 Микронизация фавипиравира при варьировании параметров процесса

В качестве третьего микронизируемого вещества был выбран фавипиравир – противовирусное лекарственное средство, которое включено в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [15].

Выбор фавипиравира в качестве объекта микронизации обусловлен его ограниченной растворимостью в воде [141]. Уменьшение размера частиц фавипиравира рассматривается как один из способов увеличения площади удельной поверхности и повышения скорости растворения.

По имеющимся литературным данным, применение технологии RESS для микронизации фавипиравира ранее не описывалось. Вместе с тем в работе [142] изучена растворимость фавипиравира в СК-CO_2 и установлена зависимость от температуры и давления процесса (рисунок 3.13).

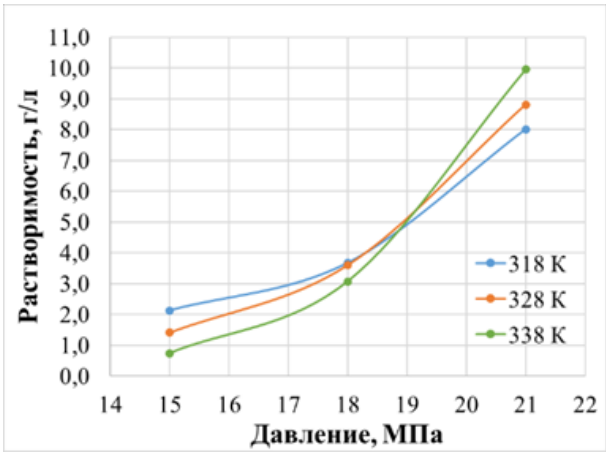


Рисунок 3.13 – График зависимости растворимости фавипиравира в сверхкритическом диоксиде углерода от давления при температурах 318, 328 и 338 К

Исходя из растворимости фавипиравира в СК-CO_2 были выбраны температуры и давления процесса, представленные в таблице 3.11. В данной работе давление варьировалось от 15 до 20 МПа. Для исследования влияния

параметров процесса на размер получаемых частиц был выбран диапазон температур от 318 до 338 К [47].

Таблица 3.11 – Параметры проведения эксперимента по микронизации фавипиравира

№	Т, К	Р, МПа	$\rho(CO_2)$, кг/м^3	Растворимость, (у), г/л
1	318	15	743	0,213
2		18	790	0,367
3		20	814	0,673
4	328	15	655	0,141
5		18	724	0,360
6		20	755	0,720
7	338	15	555	0,074
8		18	651	0,307
9		20	693	0,797

Растворимость фавипиравира в СК-CO_2 определяется совместным влиянием температуры и давления процесса. Повышение давления при постоянной температуре увеличивает плотность СК-CO_2 и, соответственно, его растворяющую способность. При варьировании температуры зависимость имеет более сложный характер. В области более низких давлений определяющим фактором остаётся уменьшение плотности CO_2 при увеличении температуры, поэтому растворимость фавипиравира снижается. С повышением давления процесса возрастает вклад давления насыщенного пара растворяемого вещества, увеличение которого с температурой способствует переходу большего количества вещества в СКФ. Таким образом, изменение характера зависимости растворимости фавипиравира в СК-CO_2 от

температуры происходит в диапазоне от 17 до 20 МПа. Выше 20 МПа повышение температуры приводит к увеличению растворимости фавипиравира в СК-CO_2, несмотря на уменьшение плотности флюида СК-CO_2 [47].

Первым этапом микронизации фавипиравира методом быстрого расширения сверхкритического раствора является загрузка в аппарат высокого давления.

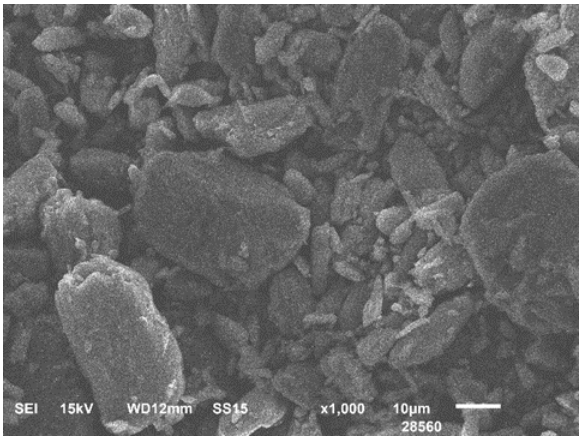
Далее в аппарат высокого давления подается диоксид углерода, достигаются параметры: давление 15-20 МПа и температура 318-338 К. Давление в аппарате измеряется манометром. Для поддержания постоянной температуры аппарат оборудован нагревательной рубашкой, которая управляется терморегулятором (погрешность ± 0,5 °С).

Следующий этап процесса – растворение фавипиравира в СК-CO_2 в течение 40 минут. Магнитная мешалка используется для интенсификации процесса растворения.

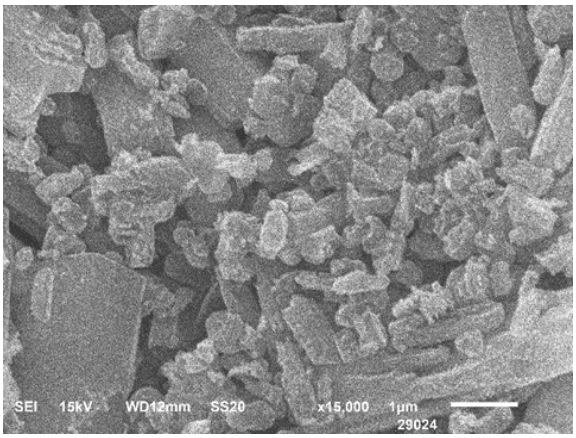
Последний этап – распыление раствора фавипиравира и СК-CO_2 через распылительную форсунку в камеру расширения. Температура на форсунке – 363 К. Полученные частицы осаждались на фильтре в нижней части камеры расширения [15].

Результаты аналитических исследований фавипиравира

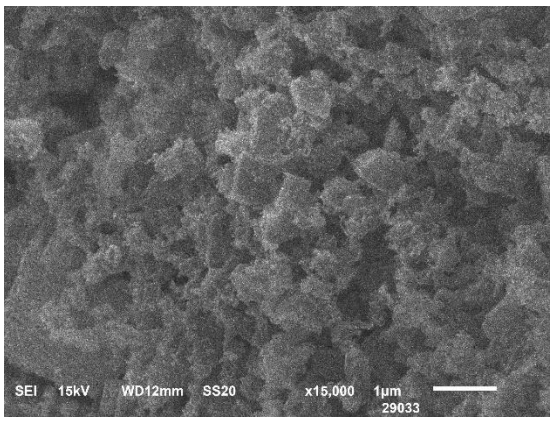
По результатам эксперимента были проведены аналитические исследования для оценки формы и размера исходных частиц фавипиравира и частиц после процесса RESS с использованием СЭМ (рисунок 3.14), получены графики распределения частиц по размерам [15, 47].



а



б



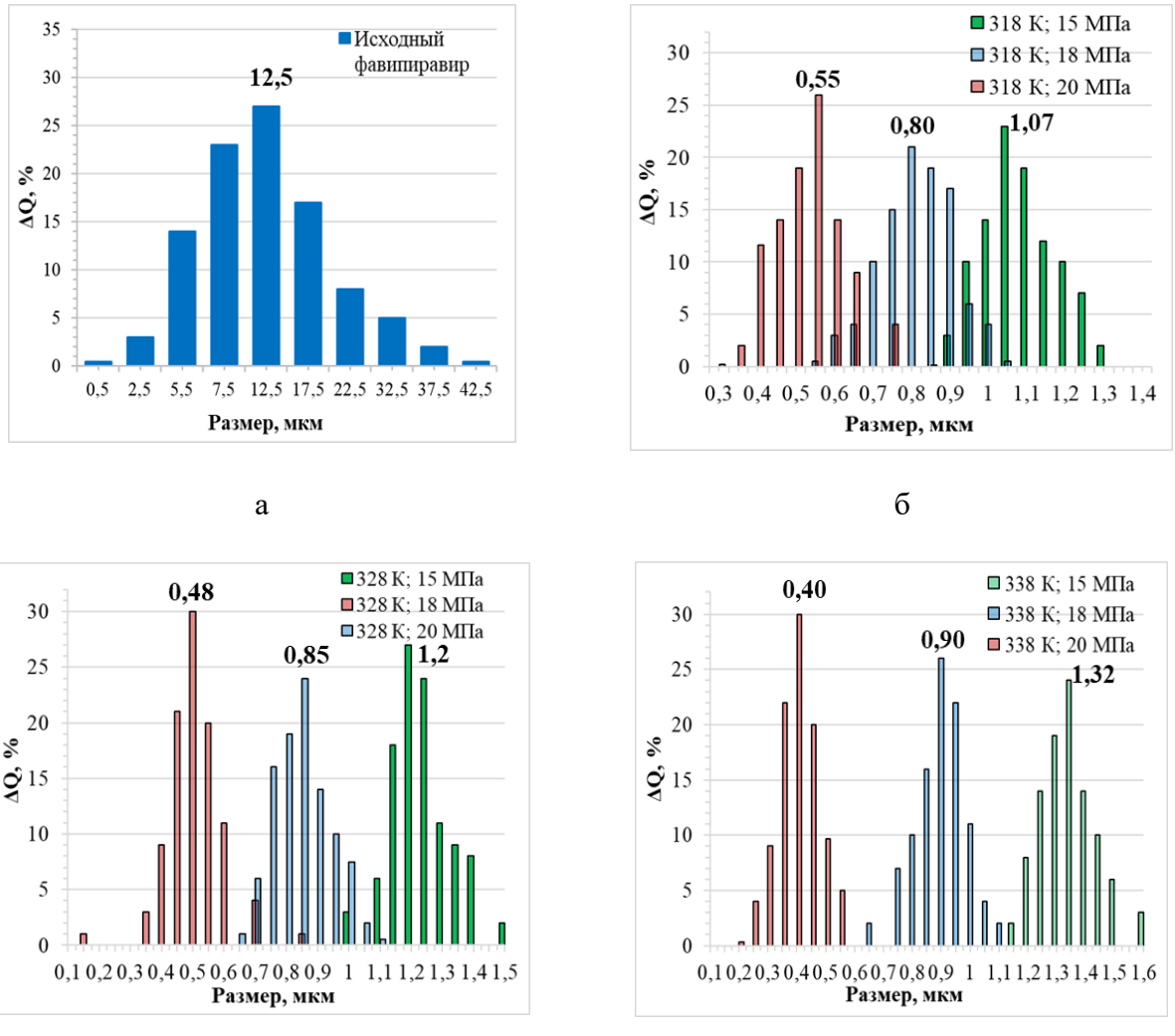
в

Рисунок 3.14 – СЭМ-изображения частиц фавипиравира: а – до микронизации; полученных в ходе процесса RESS при б – 328 К и 20 МПа; в – 338 К и 20 МПа

Фавипиравир до микронизации представлен в виде крупных частиц неоднородной формы (рисунок 3.14 а). Частицы фавипиравира,

микронизированные с помощью RESS, представлены в виде агломератов, однако размер отдельных частиц составляет менее 1 мкм (рисунок 3.14 б, в).

Были выполнены три серии экспериментов при варьировании температуры (318, 328 и 338 К) и давления (15, 18 и 20 МПа) процесса. Для всех исследуемых образцов были проанализированы четыре СЭМ-изображения, на каждом из которых с использованием программы ImageJ были определены размеры 60 частиц. По полученным значениям были построены гистограммы распределения частиц фавипиравира по размерам (рисунок 3.15) [47].



а б

в г

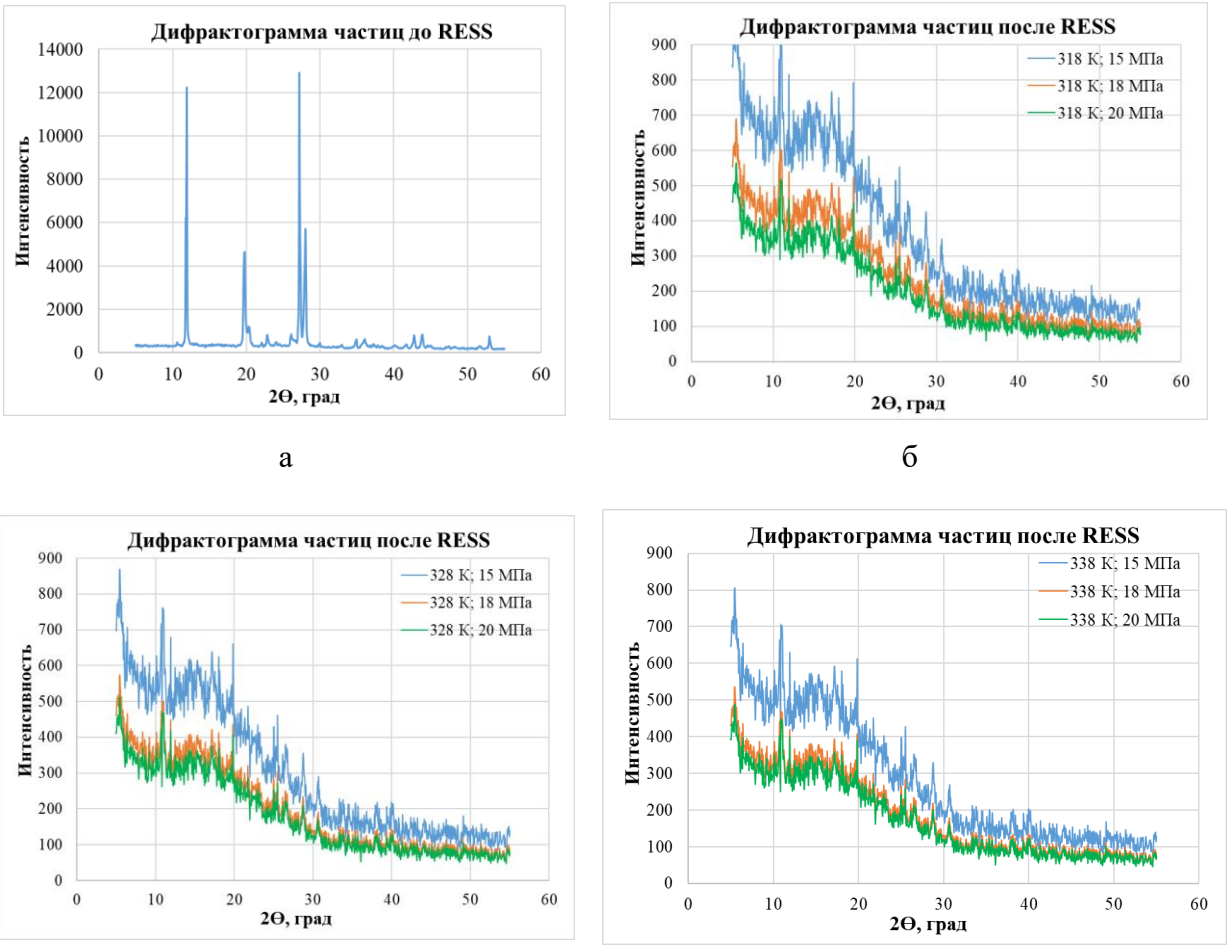
Рисунок 3.15 – Графики распределения частиц по размерам: а – исходного фавипиравира; б – микронизированного при 318 К и 15-20 МПа; в – при 328 К и 15-20 МПа; г – 338 К и 15-20 МПа

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии температуры и давления процесса RESS на размер частиц фавипиравира. Исходный фавипиравир характеризуется средним размером частиц 12,5 мкм. Для микронизированного фавипиравира, полученного после RESS, при исследованных температурах повышение давления способствует формированию более мелких частиц. При 318 К увеличение давления от 15 до 20 МПа сопровождается снижением среднего размера с 1,07 до 0,55 мкм, а при 328 К – с 1,20 до 0,48 мкм. Аналогичная закономерность наблюдается при 338 К: при давлениях 15, 18 и 20 МПа получены средние размеры 1,32; 0,90 и 0,40 мкм соответственно. Такая зависимость связана с повышением растворимости фавипиравира в СК-CO_2 при увеличении давления и, как следствие, достижением более высокой степени перенасыщения раствора после расширения, что способствует интенсивному зародышеобразованию и формированию более мелких частиц. Влияние температуры на изменение размера частиц определяется давлением процесса. При постоянных давлениях 15 и 18 МПа повышение температуры приводит к увеличению среднего размера частиц, что обусловлено снижением растворимости фавипиравира в СК-CO_2. При давлении 20 МПа повышение температуры, напротив, вызывает уменьшение размера частиц вследствие увеличения растворимости вещества в СК-CO_2 при данных условиях [47].

Размер частиц, формируемых в процессе RESS, определяется совместным влиянием давления и температуры на растворимость микронизируемого вещества в СК-CO_2. Повышение давления при постоянной температуре приводит к увеличению плотности СК-CO_2 и растворимости микронизируемого вещества. Влияние температуры зависит от давления, при котором проводится процесс. Ниже давления, соответствующего точке перехода, повышение температуры сопровождается снижением плотности СК-CO_2 и растворимости микронизируемого вещества. После достижения точки перехода наблюдается иная зависимость: несмотря на дальнейшее

уменьшение плотности СК-CO_2 с ростом температуры, растворимость вещества возрастает вследствие увеличения давления его насыщенного пара. Более высокая растворимость вещества перед расширением способствует достижению большей степени перенасыщения, что приводит к увеличению скорости зародышеобразования и формированию микрочастиц меньшего размера [47].

Для определения фазового состава частиц был проведен рентгенофазовый анализ на дифрактометре (BTX Olympus, Япония) для исходных и микронизированных частиц фавипиравира (рисунок 3.16).



а б

в г

Рисунок 3.16 – Рентгенограммы: а – исходных и микронизированных с помощью RESS частиц фавипиравира при: б – 318 К и 15-20 МПа; в – 328 К и 15-20 МПа; г – 338 К и 15-20 МПа

Наличие пиков, имеющих высокое значение интенсивности, и

рассчитанное значение степени кристалличности 55,8 % свидетельствуют о кристаллической структуре исходного фавипиравира. Установлено, что интенсивность пиков исходных частиц фавипиравира составила 12841 (рисунок 3.16 а), при этом для всех микронизированных с помощью RESS частиц интенсивность значительно снижается, формируется плавно снижающаяся кривая, и появляется аморфное гало (рисунок 3.16 б-г), что говорит о том, что полученные частицы представлены в аморфной форме.

Получение микрочастиц в аморфной форме позволяет увеличить их скорость растворения по сравнению с исходными кристаллическими частицами фавипиравира. Были проведены сравнительные исследования растворимости исходных частиц фавипиравира и частиц, полученных после RESS, в буферном растворе в различные промежутки времени.

Исследование скорости растворения фавипиравира до и после микронизации

Были представлены сравнительные исследования скорости растворения исходных частиц фавипиравира и частиц, полученных после RESS, в буферном растворе. Для исследования скорости растворения были выбраны частицы, микронизированные при 338 К и 20 МПа, средний размер которых был наименьшим – 0,40 мкм. Исследование проводилось на проточных ячейках Франца [15].

Конструкция проточных ячеек Франца

Конструкция каждой ячейки вертикальной диффузии плотно закрыта для исключения пузырьков воздуха, которые могут повлиять на результаты тестирования. Стандартная ячейка имеет рабочую поверхность диаметром 15 мм и внутренний объём около 6 $см^3$, предназначенный для размещения исследуемого вещества. Конструкция ячейки предусматривает наличие входных отверстий, через которые осуществляется загрузка и удаление образца. В ходе эксперимента содержимое ячейки непрерывно перемешивается посредством магнитной мешалки и спирального перемешивающего элемента. Такое перемешивание способствует

поддержанию однородного распределения температуры в рабочем объёме и обеспечивает эффективное смешивание компонентов системы.

Устройство держателя образца включает три последовательно расположенных элемента: прозрачную опорную пластину, политетрафторэтиленовое кольцо и мембрану из поливинилиденфторида в форме диска диаметром 25 мм. Фиксация указанных компонентов осуществляется посредством пружинного зажима. Помимо удержания элементов держателя в собранном состоянии, зажим обеспечивает их установку и размещение относительно ячейки.

Пробоподготовка образца

Перед проведением исследования осуществлялась подготовка ячеек и держателей образцов. Прозрачный опорный диск вместе с кольцом закреплялся в пружинном зажиме и размещался на рабочей поверхности в перевёрнутом положении. Температура системы устанавливалась равной 37 °C, после чего ячейки заполнялись фосфатным буферным раствором с pH 7,4, используемым в качестве модельной среды при исследовании возможности назальной доставки фавипиравира. Объём раствора был подобран таким образом, чтобы после установки держателя обеспечивался непосредственный контакт мембраны с тестовой средой. Для проведения исследования использовались пять ячеек, в каждую из которых было помещено по 0,96 мг сухих частиц исследуемого образца. Частицы равномерно распределялись по поверхности искусственной мембраны, после чего подготовленный держатель был зафиксирован на ячейке пружинным зажимом. При установленном держателе нижняя поверхность мембраны находилась в контакте с фосфатным буферным раствором [15].

Отбор пробы

Контроль процесса осуществлялся путём периодического отбора тестовой среды из проточных ячеек Франца. Объём каждой пробы составлял

5 мл, а отбор проводился через 2,5; 5; 10; 15 и 30 мин. Доступ к содержимому ячейки обеспечивался через два предусмотренных её конструкцией порта [15].

Был проведен УФ-анализ полученных проб на спектрофотометре UNICO 2800 (США), представленном на рисунке 3.17.



Рисунок 3.17 – Спектрофотометр UNICO 2800

Для построения калибровочной кривой было проведено разбавление раствора фавипиравира, измерения интенсивности поглощения проводились на УФ-спектрофотометре. По полученной кривой (рисунок 3.18) были определены концентрации растворенного фавипиравира до и после микронизации за установленное время.

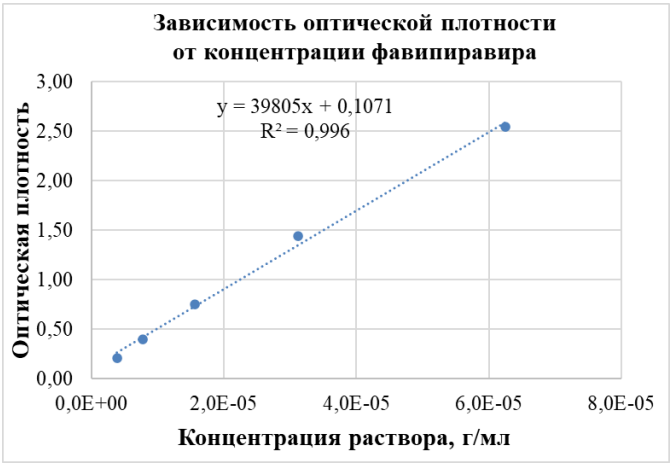


Рисунок 3.18 – Калибровочная кривая для определения концентрации фавипиравира

Определение концентрации фавипиравира проводилось по результатам УФ-спектрофотометрического анализа при длине волны 362 нм. Измеренное значение оптической плотности каждой пробы пересчитывалось в концентрацию с использованием уравнения полученной калибровочной зависимости.

Полученные значения концентрации использовались для сравнительной оценки скорости растворения исходного и микронизированного фавипиравира в буферном растворе. Изменение концентрации исследуемых образцов в различные промежутки времени представлено в виде зависимостей на рисунке 3.19.

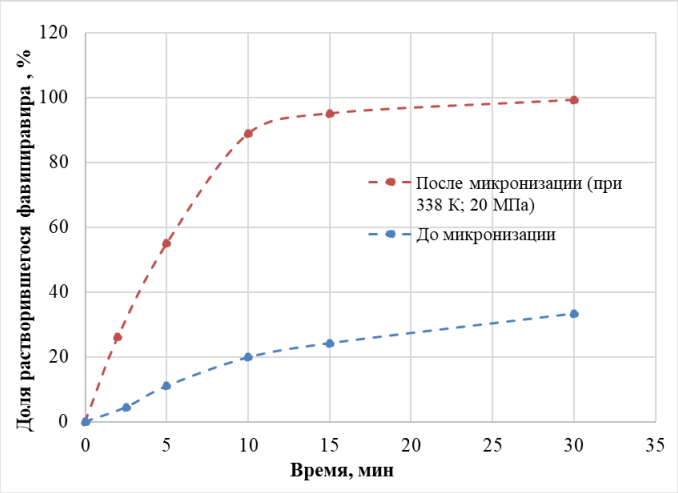


Рисунок 3.19 – Графики зависимости доли растворившегося фавипиравира в буферном растворе от времени

Установлено, что исходный порошок характеризуется медленным и неполным растворением: к 30-й минуте доля растворившегося фавипиравира составила 33,3 % от внесённой навески. Доля микронизированного фавипиравира в растворе через 30 минут достигла 99,2 %. Микронизация фавипиравира позволила увеличить долю растворившегося вещества к 30-й минуте почти в 3 раза.

Полученные данные подтверждают эффективность микронизации с помощью RESS как метода повышения скорости растворения плохо растворимых АФС.

3.4 Получение полимерных покрытий методом быстрого расширения сверхкритического раствора

Для реализации процесса нанесения покрытий методом RESS была модифицирована представленная в главе 2 установка, обеспечивающая контроль температуры, давления и режима распыления. Основной целью

являлось получение наноструктурированных покрытий на основе полимера и изучение влияния технологических параметров на структуру образцов и толщину покрытий. В качестве полимера был использован алифатический сложный полиэфир поликапролактон (ПКЛ), являющийся биоразлагаемым и биосовместимым полукристаллическим полимером синтетического происхождения, обладающий гидрофобными свойствами [143,144]. Поликапролактон обладает низкой температурой плавления – 332-337 К. В качестве сорастворителя для повышения растворимости ПКЛ в СК-CO_2 был использован этанол.

На основании литературных данных [145] для нанесения покрытия была выбрана кремниевая подложка, подходящая для исследования физико-химических характеристик покрытия, так как ПКЛ обладает высокой адгезией к поверхности кремния.

Процесс получения тонких покрытий с помощью RESS включает три основных этапа:

1. Загрузка ПКЛ совместно с сорастворителем этанолом в аппарат высокого давления;
2. Подача СК-CO_2 в аппарат высокого давления и растворение ПКЛ в СК-CO_2 с использованием этанола при заданных температуре и давлении;
3. Распыление полученного раствора через сопло на кремниевую подложку при сбросе давления.

Процесс RESS для получения покрытий осуществлялся на лабораторной установке, показанной на рисунке 3.20.

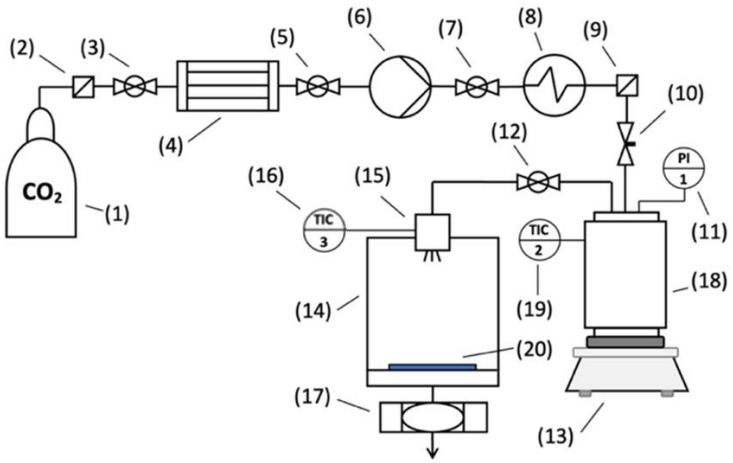


Рисунок 3.20 – Схема установки процесса быстрого расширения сверхкритических растворов: (1) – баллон с диоксидом углерода; (2), (9) – фильтр; (3), (5), (7), (12) – шаровый вентиль; (4) – холодильник; (6) – насос высокого давления; (8) – теплообменник; (10) – игольчатый вентиль; (11) – манометр; (13) – магнитная мешалка; (14) – камера расширения; (15) – распылительная форсунка с обогревом; (16) – термопара; (17) – фильтр; (18) – аппарат высокого давления с нагревательной рубашкой; (19) – терморегулятор; (20) – подложка

Модификация разработанной установки, описанной в главе 2, состоит в использовании форсунки другой конструкции и размера сопла 150 мкм, кроме того, в камере расширения была установлена подставка, на которой закреплялась подложка. Для распыления применялись форсунки диаметром 150 и 300 мкм вытянутой формы, обеспечивающие более равномерное покрытие за счёт стабильного режима распыла и сильного снижения давления в камере растворения. Расстояния от сопла форсунки до подложки были выбраны 3 и 6 см.

Температура и давление растворения были выбраны исходя из данных о растворимости ПКЛ в СК-CO_2 с использованием в качестве сорастворителя этанола. Значения растворимости ПКЛ в системе «этанол-СК-CO_2» при разных параметрах представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Растворимость поликапролактона в системе «этанол-СК-CO_2» при различных температуре и давлении [146]

Т, К	Р, МПа	Растворимость, (y), моль/моль
310	15,2	0,342
	16,2	0,707
	16,6	0,508
	16,8	0,778
	16,9	0,525
	18,1	0,848
320	17,8	0,342
	19,2	0,622
	19,9	0,707
	20,4	0,525
	21,1	0,342
330	21,4	0,778
	21,8	0,622
	23,2	0,707

Как видно, наибольшее значение растворимости было получено при температуре 310 К и давлении 18 МПа. Дальнейшее увеличение температуры и давления не привело к значительному увеличению растворимости, поэтому эксперименты по нанесению покрытия проводились при данных параметрах. Соотношение компонентов ПКЛ:этанол составило 1:25, а массы рассчитывались относительно массы полимера.

Поверхность перед нанесением покрытия была обработана механическим методом. Он заключается в придании шероховатости поверхности для улучшения адгезии покрытий, склеивания или дальнейшей обработки.

Стадия распыления проводилась при одновременном открытии вентиля и на распыление раствора, и на подачу чистого CO_2. Добавление

дополнительного объёма CO_2 способствует лучшему растворению ПЛК в СК-CO_2.

Дальнейшие аналитические исследования проводились с целью качественного анализа структуры поверхности исследуемых покрытий и определения их толщины в зависимости от диаметра сопла форсунки и расстояния от сопла до подложки методом атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Атомно-силовая микроскопия является высокоразрешающим методом анализа, применяемым для исследования топографических особенностей микроструктур. Принцип работы основан на регистрации и оценке силового взаимодействия зонда микроскопа с поверхностью исследуемого образца.

Методом АСМ была исследована толщина покрытия. Анализ был проведен на кафедре химии и технологии кристаллов РХТУ им. Д.И. Менделеева на атомно-силовом микроскопе AFM2000 (рисунок 3.21) в контактном режиме.



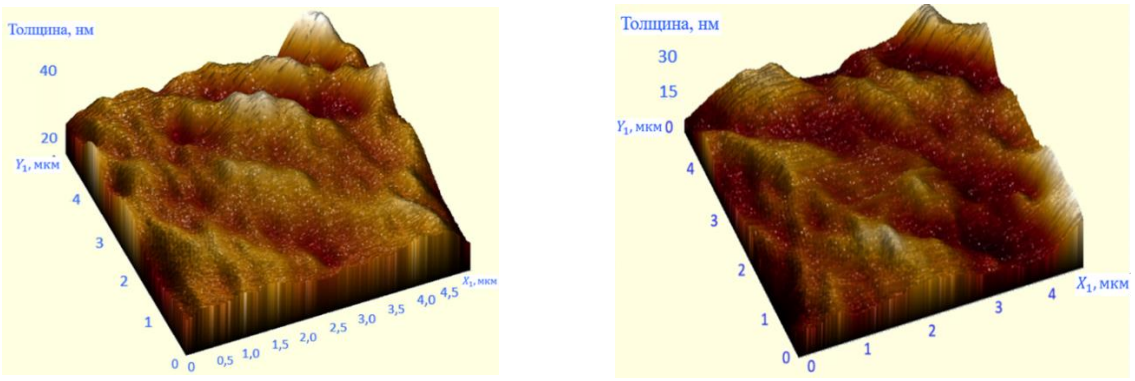
Рисунок 3.21 – Атомно-силовой микроскоп AFM2000

Технические характеристики указанного прибора приведены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Технические характеристики (AFM2000)

Характеристика	Значение
Разрешение сканирования	0,2 нм
Диапазон сканирования	В направлении XY: 20 мкм В направлении Z: 2 мкм
Углы сканирования	0°~360°
Скорость сканирования	0,60 Гц ~ 4,34 Гц

На рисунке 3.22 представлены трехмерные АСМ-изображения покрытий, полученных при 310 К и 18,1 МПа с использованием форсунки диаметром 300 мкм при расстояниях от сопла до подложки 3 и 6 см.

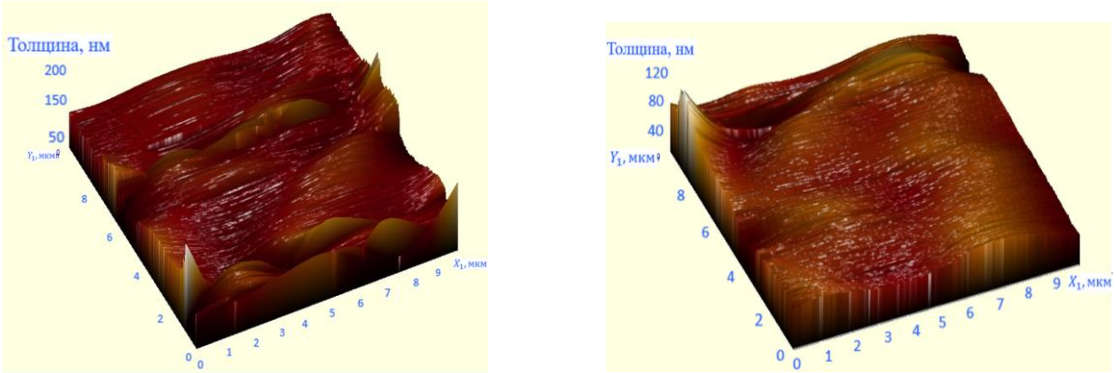


а б

Рисунок 3.22 – Трехмерные АСМ-изображения покрытий, полученных при 310 К и 18,1 МПа, диаметре форсунки 300 мкм и расстоянии от сопла до подложки: а – 3 см; б – 6 см

Цветовая шкала на данном 3Д-изображении показывает изменение толщины: светлые участки соответствуют более высоким областям покрытия, тёмные – низким. При данных параметрах формируются покрытия толщиной около 20-40 нм с выраженной неоднородностью поверхности, при этом с увеличением расстояния от сопла до подложки толщина покрытия уменьшается.

В свою очередь, покрытия, полученные при 310 К и 18,1 МПа с использованием форсунки диаметром 150 мкм (рисунок 3.23), демонстрируют иную структуру.



а б

Рисунок 3.23 – 3Д-изображения покрытий, полученных при 310 К и 18,1 МПа, диаметре форсунки 150 мкм и расстоянии от сопла до подложки: а – 3 см; б – 6 см

Поверхность данных образцов является более регулярной, наблюдается снижение локальной шероховатости по сравнению с первыми образцами. Таким образом, на основании анализа 3Д-изображений можно сделать вывод, что покрытия, полученные с помощью форсунки диаметром 150 мкм, обладают более однородной поверхностью. Использование в процессе RESS форсунки диаметром 150 мкм за счет изменения режима распыления обеспечивает образование покрытия большей толщины. Толщина покрытий варьируется в зависимости от расстояния от сопла форсунки до подложки и составляет 84-150 нм. В результате происходит более эффективное осаждение материала, обусловленное формированием устойчивого и направленного потока раствора за счет строения форсунки и уменьшения расстояния распыления. При небольшом расстоянии распыления растет скорость потока, направленного на подложку, вследствие чего увеличивается скорость осаждения частиц и их концентрация по площади факела распыла.

Метод RESS эффективен для получения наноструктурированных полимерных покрытий. Использование данного метода дает возможность, изменяя параметры процесса, получать покрытия с различной структурой и толщиной. Полученные в работе покрытия обладают наноструктурированной поверхностью. Толщина нанесенного покрытия варьируется в пределах 20-150 нм. Результаты работы демонстрируют потенциал метода RESS для создания покрытий с заданными свойствами.

Глава 4. Математическое моделирование процесса быстрого расширения сверхкритического флюида

Параметры процесса RESS, такие как температура и давление, на каждой стадии процесса оказывают значительное влияние на изменение плотности диоксида углерода. Плотность диоксида углерода наиболее подвержена резкому изменению при давлении и температуре, находящихся в окрестности точки перехода диоксида углерода в сверхкритическое состояние [47].

При моделировании формирования частиц в процессе расширения

сверхкритического раствора необходимо учитывать изменение термодинамических и гидродинамических характеристик потока вдоль сопла и в камере расширения. Расчёт полей температуры, давления, плотности и скорости позволяет установить условия возникновения перенасыщения, зародышеобразования и последующего роста частиц. Моделирование состоит из трех последовательных частей: 1 – математической модели движения сверхкритического диоксида углерода в гидравлической форсунке, 2 – математической модели движения диоксида углерода в камере расширения, 3 – программного модуля для расчета размера частиц на основе уравнений, описывающих процессы перенасыщения, зародышеобразования, роста частиц (рисунок 4.1).

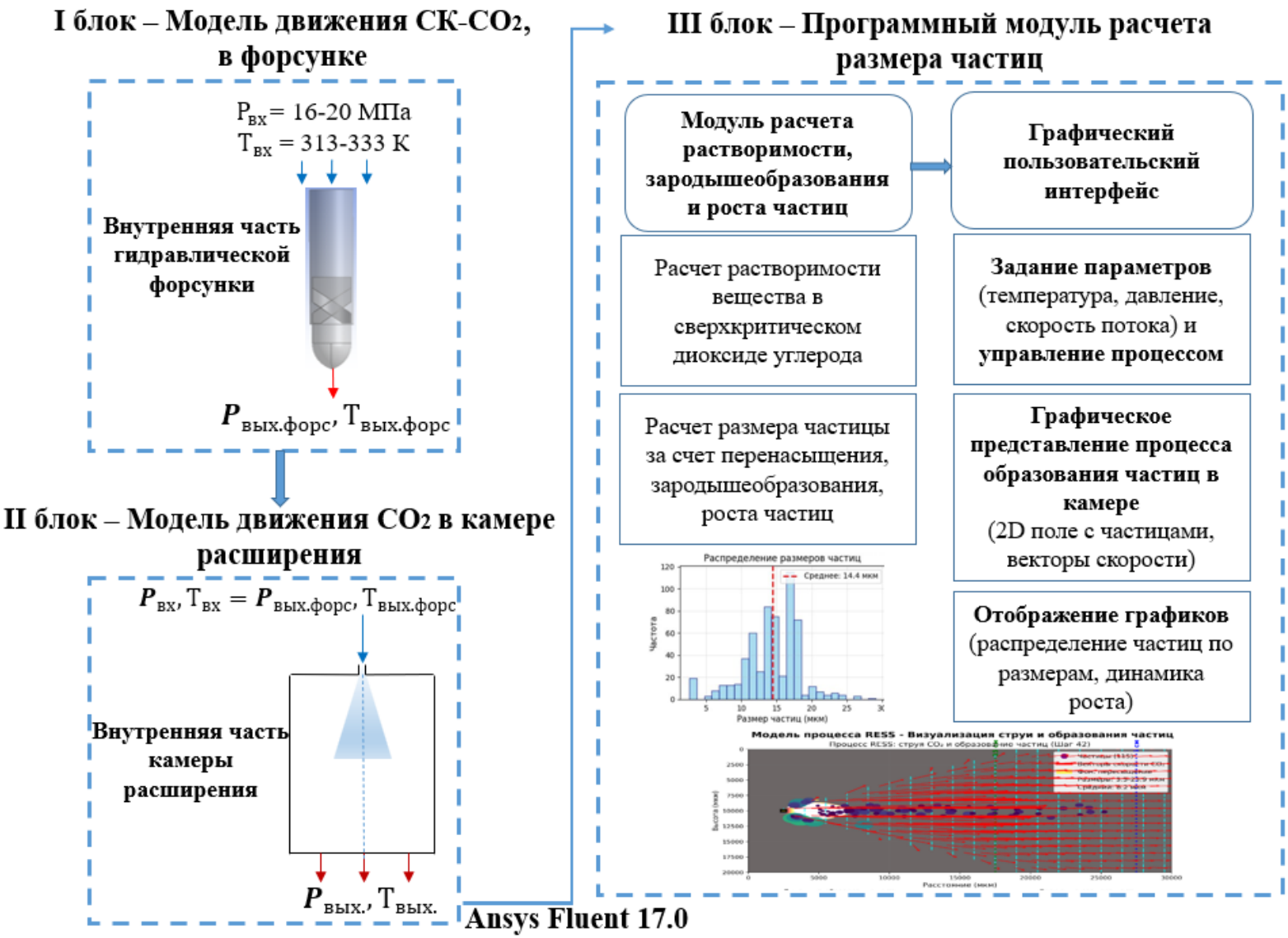


Рисунок 4.1 – Схематическое представление этапов моделирования

При этом значения давления и температуры на выходе в модели гидравлической форсунки являлись граничными условиями на входе в модели камеры расширения. В свою очередь полученные значения распределения температуры, давления, плотности и скорости в камере расширения использовались в программном модуле для расчета размера частиц.

4.1 Математическое моделирование движения диоксида углерода в гидравлической форсунке

При математическом моделировании движения диоксида углерода в форсунке производился расчет при варьировании давления (16-20 МПа) и температуры (313-333 К) на входе для расчета давления и температуры на выходе из форсунки.

Исследуемая форсунка является гидравлической и содержит завихритель, с помощью которого формируется вращательное движение потока, создавая локальную турбулентность потока, на выходе из форсунки формируется факел распыла «полный конус». На рисунке 4.2 показана виртуальная геометрия гидравлической форсунки в программе Autodesk Inventor 2024.



Рисунок 4.2 – 3D-геометрия внутренней части форсунки

Основные размеры используемой гидравлической форсунки представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Размеры гидравлической форсунки

Диаметр входа, м	0,0043
Диаметр сопла, м	0,0003
Длина форсунки, м	0,0231

Для математического описания движения диоксида углерода в гидравлической форсунке были приняты следующие допущения:

1. Рассматривается движение вязкого гомогенного сжимаемого потока СК-CO_2;
2. Решается стационарная задача;
3. Температура стенки форсунки постоянна, так как учитывается нагрев форсунки в ходе процесса с помощью патронных нагревателей.

Математическая модель содержит дифференциальные уравнения сохранения массы, импульса и энергии, уравнение состояния Пенга-Робинсона для расчета свойств диоксида углерода, граничные условия, представленные в уравнениях (4.1)-(4.8):

$$div(\rho\vec{v}) = 0 \tag{4.1}$$

$$\nabla(\rho\vec{v}\vec{v}) = -\nabla P + \rho\vec{g} + \mu\nabla^2\vec{v} \tag{4.2}$$

$$\nabla(\vec{v}(\rho E + P)) = \nabla(\lambda_{\text{М}} + \lambda_{\text{Т}})\nabla T + \nabla(\bar{\bar{\tau}}\vec{v}) \tag{4.3}$$

$$P = \frac{RT}{V_m - b} - \frac{a}{V_m(V_m + b) + b(V_m - b)} \tag{4.4}$$

$$a = \frac{0{,}457247R^2T_{\text{к}}^2}{P_{\text{к}}}\left\{1 + n\left[1 - \left(\frac{T}{T_{\text{к}}}\right)^{0{,}5}\right]\right\}^2 \tag{4.5}$$

$$n = 0{,}37464 + 1{,}54226\omega - 0{,}26992\omega^2 \tag{4.6}$$

$$b = \frac{0{,}07780RT_{\text{к}}}{P_{\text{к}}} \tag{4.7}$$

$$\begin{gathered} \mathrm{P}(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}},\, z_{\text{вх}}) = \mathrm{P}_{\text{вх}} \\ T(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}},\, z_{\text{вх}}) = \mathrm{T}_{\text{вх}} \\ \vec{v}(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}},\, z_{\text{вх}}) = \vec{v}_{\text{вх}} \\ \vec{v}(x_{\text{ст}},\, y_{\text{ст}},\, z_{\text{ст}}) = 0 \\ \mathrm{T}(x_{\text{ст}},\, y_{\text{ст}},\, z_{\text{ст}}) = T_{\text{ст}} \end{gathered} \qquad (4.8)$$

Для моделирования гидродинамики в гидравлической форсунке использовался программный пакет Ansys Fluent 17.0.

Для описания турбулентного режима течения использовалась стандартная модель k – ω, которая в векторной форме представлена в уравнениях (4.9):

$$\begin{gathered} \nabla(\rho\vec{v}k) = \nabla\left(\left(\mu + \frac{\mu_T}{Pr_k}\right)\nabla k\right) + G_k - Y_k \\ \nabla(\rho\vec{v}\omega) = \nabla\left(\left(\mu + \frac{\mu_T}{Pr_\omega}\right)\nabla\omega\right) + G_\omega - Y_\omega \end{gathered} \qquad (4.9)$$

В уравнения входят выражения, складывающиеся из динамической вязкости (μ) и турбулентной вязкости (μ_T), деленные на числа Прандтля для уравнений переноса турбулентной кинетической энергии k и частоты диссипации ω. Они показывают, с какой интенсивностью k и ω рассеиваются по потоку вследствие молекулярных и турбулентных эффектов. Чем больше эти выражения, тем интенсивнее происходит выравнивание соответствующих переменных за счёт турбулентного перемешивания. При этом переменная G_k отвечает за генерацию турбулентной кинетической энергии k за счет средних градиентов скорости в потоке. Переменная G_ω – генерация удельной частоты диссипации турбулентной энергии ω, также возникающая из-за сдвиговых напряжений или других механизмов преобразования энергии вблизи градиентов скорости. Эта переменная отвечает за генерацию второй переменной модели – частоты диссипации турбулентной энергии. Обе переменные играют ключевую роль в определении интенсивности

турбулентного потока.

Решение полученной системы уравнений модели реализуется численным методом конечных объемов. Вначале расчетная область дискретизируется на конечное число (объемов) ячеек. Исходные дифференциальные уравнения интегрируются по каждому конечному объёму так, что все потоки на границах объёмов выражаются через соседние ячейки. Потоки через грани конечных объёмов аппроксимируются дискретными выражениями, что позволяет получить алгебраическую систему уравнений, связывающую значения искомых переменных в соседних ячейках. Итоговая система нелинейных алгебраических уравнений решается итерационными методами для всей расчетной области, что позволяет соблюдать сохранение массы и других физических величин внутри ячейки и в целой расчетной области.

Для построения расчетной сетки использовался метод тетраэдров (рисунок 4.3), так как в нем реализованы алгоритмы, учитывающие топологию поверхности сложной геометрии и необходимость локального измельчения сетки. В геометрии форсунки была построена более плотная сетка в области завихрителя, что позволило более точно учитывать при расчете градиенты скорости, особенности турбулентного течения потока. Кроме того, сетка с наименьшим размером ячеек необходима для повышения точности расчета на выходе из форсунки в области сужения сопла, так как это место наибольшего градиента характеристик потока, таких как давление, температура, скорость и плотность. Такая нерегулярная расчетная сетка позволяет проводить расчет с большей точностью, при этом увеличивается скорость сходимости.

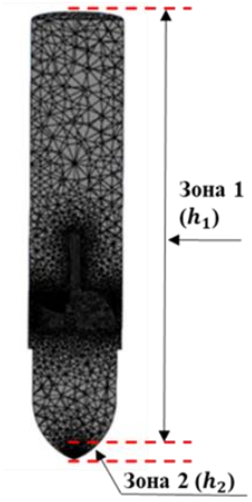


Рисунок 4.3 – Сгенерированная расчетная сетка гидравлической форсунки в разрезе

Качество расчетной сетки проверялось по её показателям: ортогональности, скошенности и аспектному соотношению. Для данной геометрии значения показателей качества представлены в таблице 4.2.

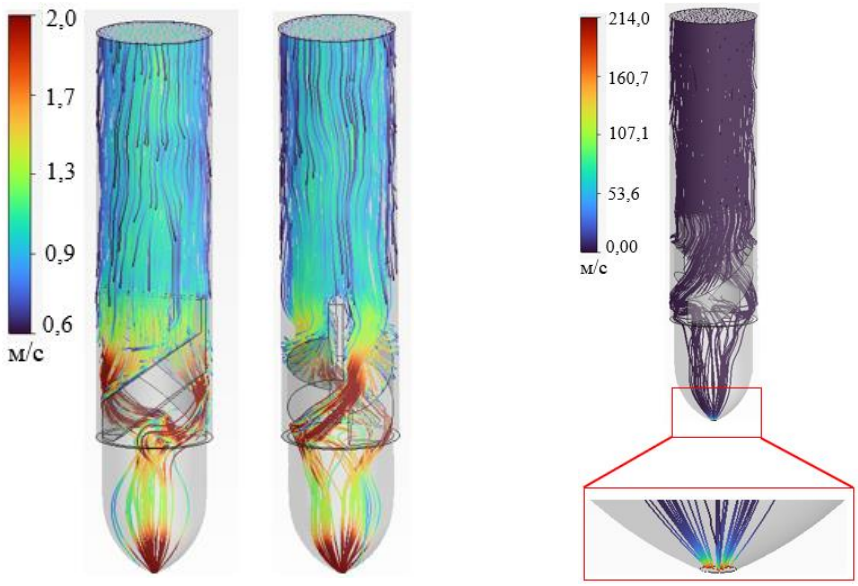
Таблица 4.2 – Показатели качества сетки

Показатель качества	**Допустимый диапазон**	**Значение для расчетной сетки**
Ортогональность	0-1	0,73
Скошенность	< 0,5	0,39
Аспектное соотношение	<5	3,65

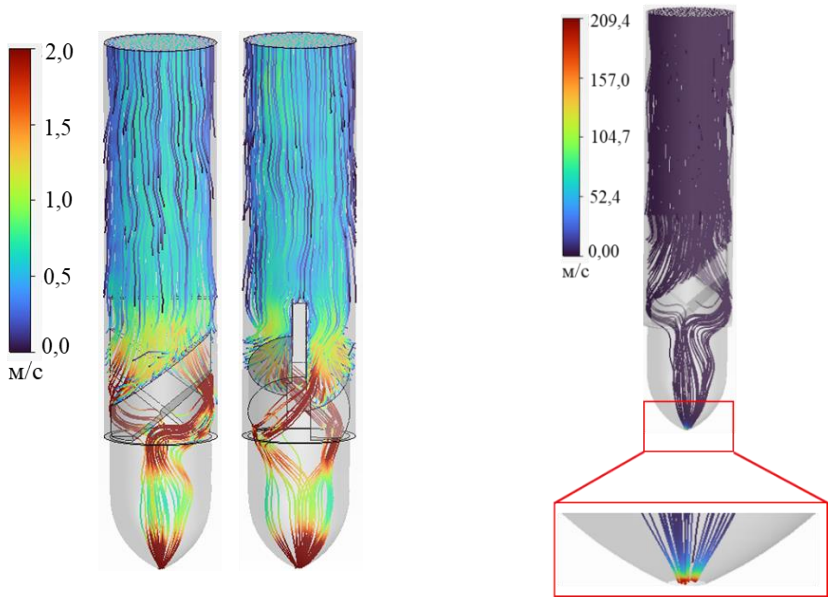
Все критерии качества сетки находятся в области допустимых значений. Качественная сетка не только улучшает точность, но и снижает вычислительные затраты за счет оптимизации числа ячеек. Ортогональность показывает, насколько направление нормалей граней ячейки совпадает с направлением линии, соединяющей центры соседних ячеек. Сетка считается хорошего качества, если вектор, соединяющий центры двух соседних ячеек, перпендикулярен общей грани между ними. Показатель скошенности расчетной сетки – количественная характеристика, описывающая отклонение формы ячейки от идеальной, должен быть менее 0,5. Аспектное соотношение характеризует отношение величины самой длинной стороны ячейки к самой

короткой. Этот параметр отражает, насколько сильно форма ячейки отличается от равносторонней, и полученное максимальное значение среди всех ячеек должно быть меньше 5. Высокое значение аспектного соотношения (>>10) указывает на вытянутые ячейки, которые могут ухудшать точность численного решения и вызывать плохую сходимость и потенциальные ошибки аппроксимации, особенно в задачах с резкими градиентами и пристеночными слоями.

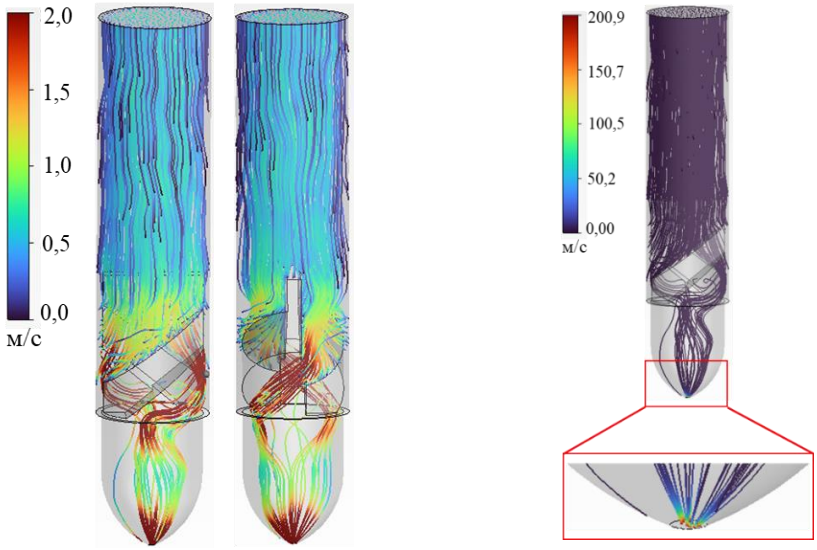
Была проведена серия вычислительных экспериментов потока СК-CO_2 в форсунке при варьировании на входе давления (16, 18, 20 МПа) и температуры (313, 323, 333 К), температура стенок форсунки задавалась постоянной и равной 313-333 К в зависимости от температуры на входе. На рисунке 4.4 представлены результаты расчетов в виде профилей скорости в гидравлической форсунке при варьировании входных параметров (313-333 К; 16-20 МПа). На рисунках слева показаны распределения скоростей с учетом скорости в нижней части форсунки, справа показан вид форсунки спереди и сбоку без учета скорости в нижней части форсунки.



а



б



в

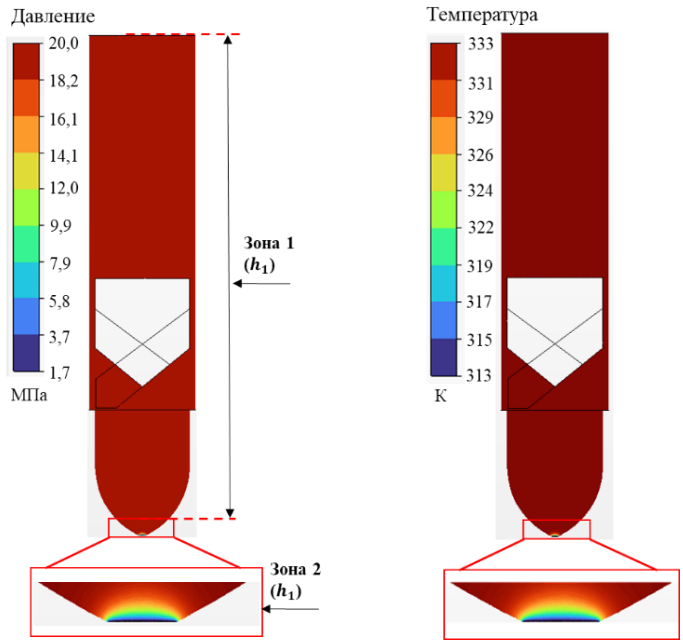
Рисунок 4.4 – Профили скорости движения СК-CO_2 внутри форсунки при постоянной температуре на входе 333 К и: а – при давлении 20 МПа; б – при давлении 18 МПа; в – при давлении 16 МПа

Внутри сопла скорость СК-CO_2 остается относительно постоянной до достижения области сужения ближе к выходу из форсунки, где она резко увеличивается. На рисунке 4.4 слева представлены профили скорости в форсунке при сужении диапазона скоростей без учета максимальной скорости на выходе, что демонстрирует локальные увеличения скорости в местах между

завихрителем и стенкой форсунки относительно скорости на входе в форсунку.

Как видно из представленных профилей справа, скорость СК-CO_2 на выходе из форсунки уменьшается с 214,0 до 200,9 м/с при быстром расширении через сопло в зависимости от давления на входе. 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 рисунке 4.5 в качестве примера показаны результаты численного моделирования в виде профилей давления и температуры в гидравлической форсунке при давлении на входе 20 МПа и температуре 333 К.



а б

Рисунок 4.5 – Профили распределения: а – давления; б – температуры в гидравлической форсунке

Из профиля распределения давления следует, что в форсунке сохраняется высокое давление, близкое к начальному значению. В нижней части форсунки (зона 2) наблюдается резкое падение давления и температуры,

сопровождающееся формированием зоны с выраженными градиентами, при этом минимальное значение давления в зоне 2 форсунки составило 1,7 МПа, а минимальное значение температуры – 313 К. При давлении 16-20 МПа и температуре 313-333 К на входе характер изменения давления и температуры внутри форсунки остается одинаковым, однако значения соответствующих параметров на входе влияют на их значения на выходе из форсунки. В таблице 4.3 представлены значения давления на выходе из форсунки в зависимости от температуры и давления на входе.

Таблица 4.3 – Значения давления и температуры в нижней части форсунки в зависимости от температуры и давления на входе

$T_{вх}$, К	$P_{вх}$, МПа	$T_{вых}$, К	$P_{вых}$, МПа
313	16	300	1,35
	18	300	1,54
	20	298	1,69
323	16	309	1,40
	18	307	1,54
	20	306	1,70
333	16	318	1,40
	18	315	1,55
	20	313	1,70

При увеличении давления на входе увеличивается значение давления в нижней части форсунки (зона 2), так, в диапазоне давлений на входе 16-20 МПа минимальные значения в нижней части форсунки составили 1,35-1,70 МПа. На температуру в зоне 2 значительно оказывают влияние начальные значения и давления, и температуры. Температура в нижней части форсунки также увеличивается с 300 до 318 К в зависимости от температуры на входе. Область минимальных температур совпадает с зоной наибольшего градиента давления. Такое изменение обусловлено ростом перепада давления между входом в форсунку и выходным сечением сопла, что усиливает

адиабатическое расширение и, соответственно, температура потока уменьшается в этой области.

4.2 Математическое моделирование движения диоксида углерода в камере расширения

При математическом моделировании движения диоксида углерода в камере расширения полученные давления и температуры на выходе из форсунки в виде усредненных значений задавались в качестве граничных условий на входе в камеру расширения. Схематическое представление взаимосвязи моделей движения СК-CO_2 в форсунке и CO_2 в камере расширения показано на рисунке 4.6.

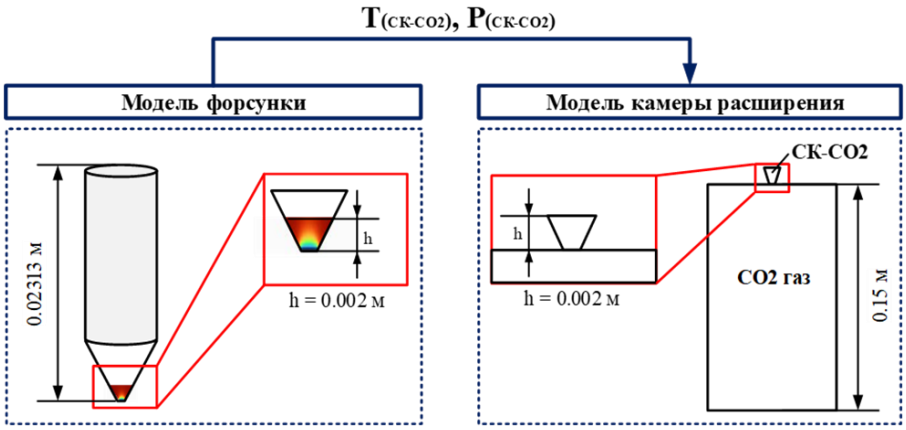


Рисунок 4.6 – Схематическое представление взаимосвязи моделей форсунки и камеры расширения

Для расчетов была выбрана двумерная осесимметричная модель, что позволило снизить вычислительные затраты благодаря меньшему количеству ячеек двумерной сетки. Была построена двумерная осесимметричная виртуальная геометрия камеры расширения, верхней частью которой является сопло форсунки высотой h (рисунок 4.7) для того, чтобы отобразить резкое изменение характеристик потока CO_2 при переходе из сверхкритического в газообразное состояние.

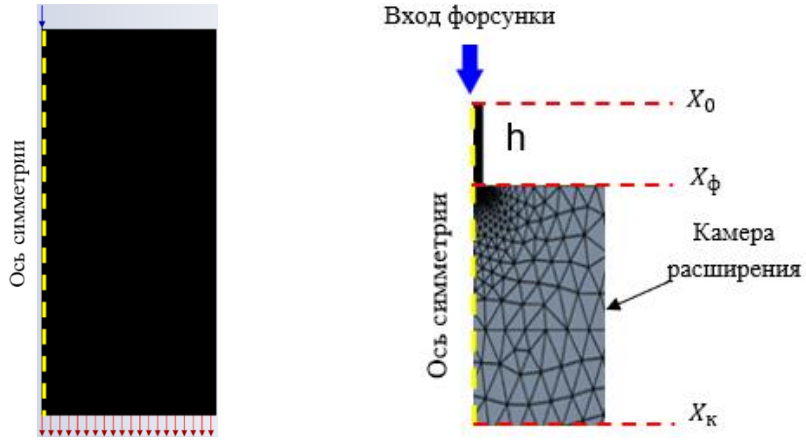


Рисунок 4.7 – Визуализация осесимметричной двумерной геометрии камеры расширения с расчетной сеткой

На построенной двумерной геометрии проводилась адаптация сетки для достижения необходимой точности расчета в местах, где происходит резкое изменение значений характеристик потока, а именно в области сопла форсунки и на входе в камеру расширения. Адаптация сетки производилась после предварительного расчета на первичной сетке, созданную вручную в разделе Mesh Ansys Fluent. Выбирался параметр, по градиенту которого определялась необходимость подстраивания последующей адаптивной сетки. В ходе расчета анализировались поля параметров (градиенты давления, скорости, температуры) и автоматически уточнялась сетка в областях с большими изменениями. Сетка в менее значимых областях, с наименьшим градиентом была увеличена для экономии вычислительных ресурсов. На полученной сетке производился повторный расчет уравнений модели. В результате была получена расчетная сетка, состоящая из 651154 ячеек.

При построении математической модели движения CO_2 в камере расширения были приняты следующие допущения:

1. Рассматривается движение вязкого гомогенного сжимаемого потока: СК-CO_2 до камеры расширения и CO_2 газообразный внутри камеры расширения.
2. Решается стационарная задача.
3. Температура стенки сопла форсунки и стенок камеры расширения

постоянны.

Для описания гидродинамики потока диоксида углерода через сопло форсунки в камеру расширения применялась система дифференциальных уравнений сохранения массы, импульса и энергии (4.1)-(4.3). Уравнение состояния идеального газа (4.10) и граничные условия представлены ниже:

$$\mathrm{P} = \rho RT \qquad (4.10)$$

$$P(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}}) = \mathrm{P}_{\text{вх}}$$

$$\mathrm{T}(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}}) = \mathrm{T}_{\text{вх}}$$

$$\vec{v}(x_{\text{вх}},\, y_{\text{вх}}) = \vec{v}_{\text{вх}}$$

$$\mathrm{T}(x_{\text{ст}},\, y_{\text{ст}}) = T_{\text{ст}} \qquad (4.11)$$

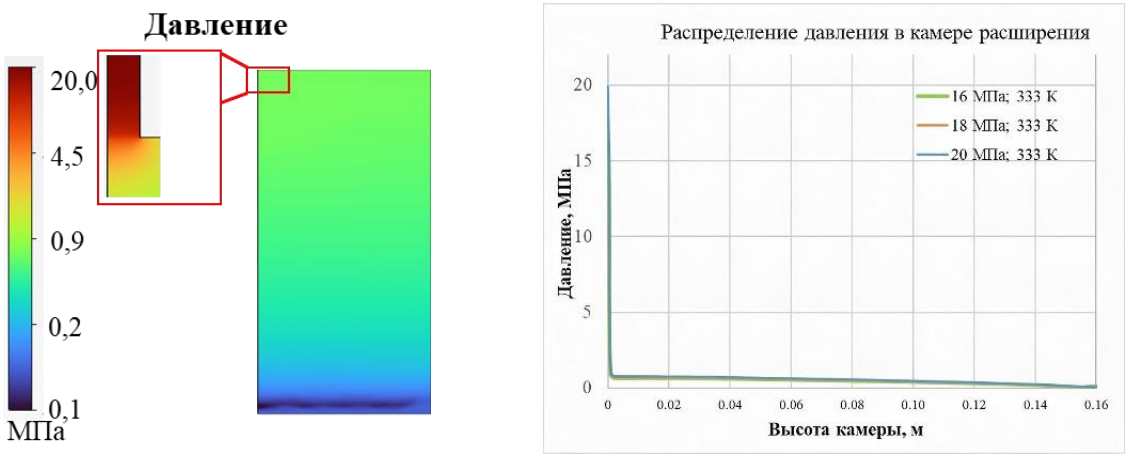
$$\vec{v}(x_{\text{ст}},\, y_{\text{ст}}) = 0$$

$$X_0 < x \le X_{\text{ф}}, \qquad T_{\text{СК}-\text{CO}_2},\ P_{\text{СК}-\text{CO}_2}$$

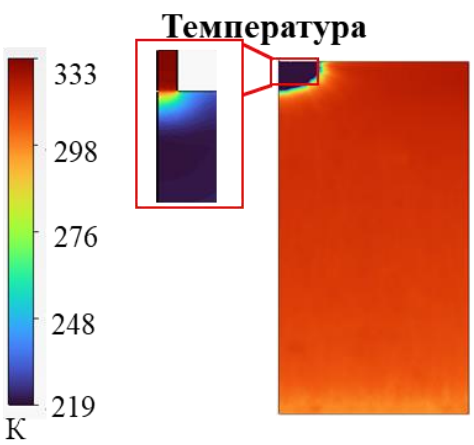
$$X_{\text{ф}} < x \le X_{\text{к}}, \qquad T_{\text{газ}-\text{CO}_2},\ P_{\text{газ}-\text{CO}_2}$$

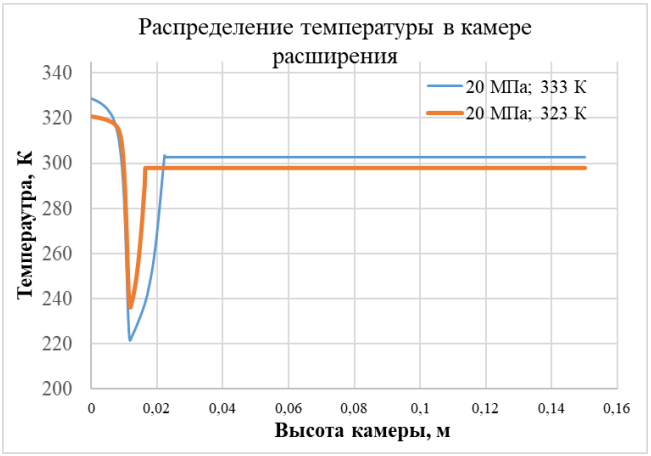
Учитывался режим турбулентного течения с использованием стандартной модели k – ω.

Таким образом, были проведены расчеты при задании различных значений давления и температуры на входе в камеру расширения. Исследовалось их влияние на распределение профилей давления, температуры, скорости, плотности в камере расширения. Соответствующие результаты численного моделирования представлены на рисунке 4.8.

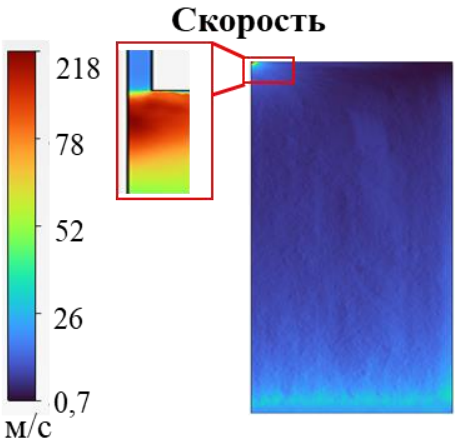


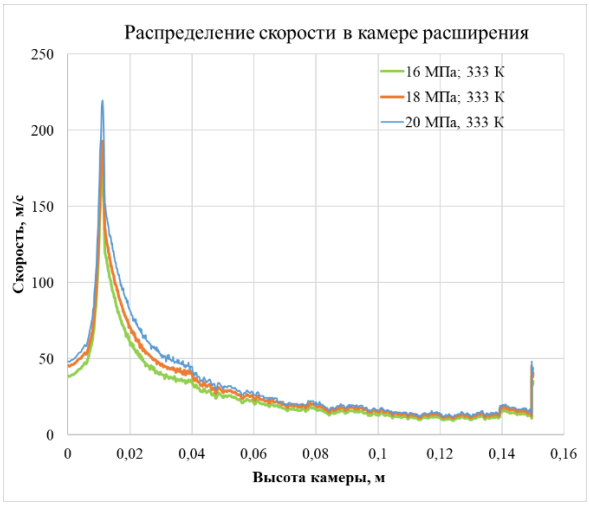
а





б





в

Рисунок 4.8 – Профили распределения характеристик потока в камере расширения: а – давления; б – температуры; в – скорости

Установлено, что после распыления диоксида углерода в камеру расширения давление понижается до атмосферного. Однако поведение температуры имеет иной характер: сначала 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 средой и потоком из форсунки, температура повышается. После распыления диоксида углерода в камеру расширения давление резко 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. В нижней части камеры наблюдается локальное повышение скорости, объясняющееся турбулентными вихрями.

Полученные профили распределения температуры и давления CO_2 указывают на переходные области на выходе из форсунки, где резко снижается плотность и возникают условия для зародышеобразования растворенного вещества и формирования частиц.

4.3 Расчет размера частиц с использованием программного модуля

Основное влияние на размер частиц оказывают параметры растворения (давление и температура), но также на размер формирующихся частиц в камере расширения может влиять скорость потока CO_2, интенсивность охлаждения при эффекте Джоуля–Томсона, а также локальные поля перенасыщения. Для прогнозирования размера частиц и детального исследования зависимости размера частиц от параметров процесса в широком диапазоне температур и давлений возможно применять уравнения, описывающие основные механизмы образования частиц: степень перенасыщения, зародышеобразование, скорость роста зародышей [136].

Для расчета прежде всего необходимо знать растворимость микронизируемого вещества в СК-CO_2 при различных температуре и давлении.

Полуэмпирические модели связывают растворимость веществ с плотностью сверхкритического флюида, температурой и давлением. Применение данных моделей обусловлено тем, что для расчета растворимости используются только экспериментальные данные, не требуются физико-химические свойства растворенных веществ. Коэффициенты в моделях связаны со свойствами растворённого вещества и его взаимодействием с растворителем.

Модель Крастила является одной из наиболее часто используемых моделей, основанных на плотности, которая описывается уравнением (4.12):

$$lny_2 = a_0 + a_1 ln\rho + \frac{a_2}{T} \quad (4.12)$$

Коэффициент a_2 связан с полной теплотой, равной сумме теплоты сольватации и теплоты испарения растворенного вещества ($\Delta H_т = \Delta H_с + \Delta H_{исп}$), и определяется как $a_2 = \Delta H_т/R$.

Коэффициенты a_0 и a_1 являются константами модели, которые можно рассчитать из экспериментальных данных по растворимости в СК-CO_2. При этом коэффициент a_1 является константой ассоциации, описывающей число молекул СК-CO_2 в сольватированном комплексе. Коэффициент a_0 является константой, связанной с молекулярной массой растворенного вещества и растворителя. Коэффициенты a_0, a_1 и a_2 получаются путем выполнения множественной линейной регрессии по экспериментальным данным растворимости.

Для расчета коэффициентов был использован метод наименьших квадратов. Для этого необходимо минимизировать сумму квадратов отклонений между экспериментальными и расчетными данными растворимости. Для минимизации необходимо найти частные производные суммы квадратов по a_0, a_1 и a_2 и приравнять их к нулю.

В модели Кумара-Джонстона растворимость lny_2 и плотность ρ линейно связаны в соответствии с уравнением (4.13):

$$lny_2 = a_0 + a_1\rho + \frac{a_2}{T} \quad (4.13)$$

Коэффициенты модели имеют физический смысл такой же, как и в уравнении Крастила, их возможно рассчитать с помощью регрессионного анализа по значениям растворимости, полученным по результатам эксперимента.

Модель Мендеса-Сантьяго и Теей (М-Т), которая была получена с использованием расширенного уравнения для энергии Гельмгольца вокруг

критической точки растворителя для представления свойств смеси при бесконечном разбавлении, представлена в уравнении (4.14):

$$Tln(y_2P) = a_0 + a_1\rho + a_2T \quad (4.14)$$

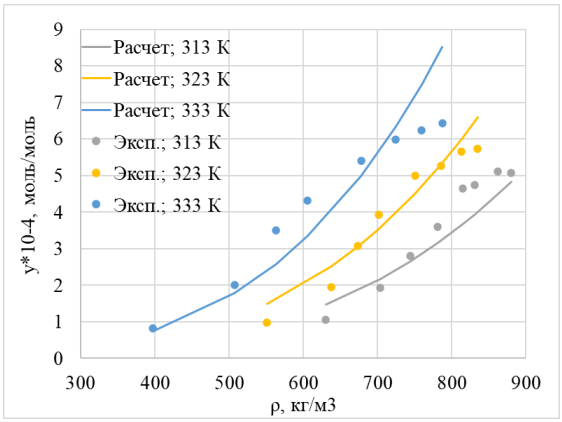
Данная модель исходит из линейной зависимости между $Tln(y_2P)$ и ρ, которая была получена из теории разбавленных растворов.

По системам уравнений были рассчитаны коэффициенты моделей (таблица 4.4), растворимость в СК-CO_2 с помощью следующих моделей: Крастила, Кумара-Джонстона, Мендеса-Сантьяго и Теей.

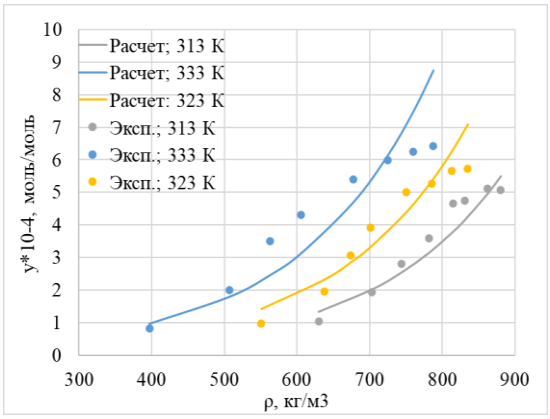
Таблица 4.4 – Полученные коэффициенты моделей для расчета растворимости салициловой кислоты

	a_0	a_1	a_2	δ, %
Крастил	-6,54	3,56	-5021,02	14,25
Кумар-Джонстон	13,22	0,00565	-5162,54	15,81
Мендес-Сантьяго и Теей	-9163,75	114607,88	26,63	16,44

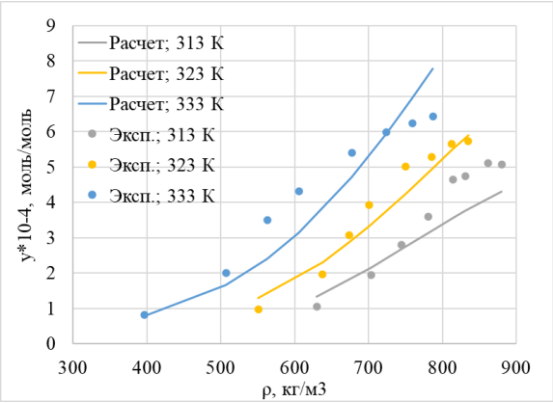
Проведено сравнение растворимости салициловой кислоты, рассчитанной с помощью эмпирических моделей и полученной по результатам эксперимента (рисунок 4.9).



а



б



в

Рисунок 4.9 – Графики зависимости растворимости салициловой кислоты от плотности СК-СО2 при различных температурах по экспериментальным и расчетным данным: а – по модели Крастила; б – Кумара-Джонстона; в – Мендеса-Сантьяго и Теей

Для эмпирических моделей расчета растворимости салициловой кислоты были получены следующие отклонения: для модели Крастила – 14,25%, для модели Кумара-Джонстона – 15,81%, Мендеса-Сантьяго и Теей – 16,44 %.

Степень перенасыщения определяется как отношение фактической мольной доли вещества в растворе к равновесной мольной доле при текущих температуре и давлении во время распыления с учетом коэффициента фугитивности. Было определено, что степень перенасыщения растворенного вещества в неидеальной смеси определяется в соответствии с уравнением 1.1 [147].

Скорость зародышеобразования J, то есть количество зародышей, образующихся в единице объема за единицу времени, определяется исходя из уравнений (4.15)-(4.17):

$$J = K \exp\left(-\frac{16\pi}{3}\frac{\Omega}{(lnS)^2}\right) \quad (4.15)$$

$$K = \Theta\alpha_к V_m(\rho y N_A)^2\sqrt{\frac{2\sigma}{k_B T}} \quad (4.16)$$

$$\Omega = \frac{(\sigma^3 {V_m}^2)}{(k_B T)^3} \quad (4.17)$$

Предэкспоненциальный множитель K прямо пропорционален квадрату равновесной мольной доли растворенного вещества. Параметр Ω зависит от свойств чистого растворенного вещества, определяет максимальное значение поверхностной энергии, которое необходимо преодолеть системе для начала процесса зародышеобразования, отношение $1/(\ln S)^2$ зависит от мольной доли растворенного вещества в СКФ, от фазового поведения, то есть взаимодействия растворенного вещества и растворителя. В случае высокой степени перенасыщения на скорость зародышеобразования влияет предэкспоненциальный множитель K, поскольку значение под экспонентой будет близко к единице [47].

Критический размер зародыша является показателем устойчивости частицы. На стадии зародышеобразования радиус зародыша равен критическому радиусу, который рассчитывается из равенства изменения энергии Гиббса в двух фазах. Критический радиус рассчитывается по уравнению (4.18):

$$r_к = \frac{2\sigma V_{2m}}{k_B T ln S} \quad (4.18)$$

После достижения критического размера зародыша происходит увеличение размера частицы [122]. По уравнению (4.19) можно рассчитать размер формирующихся частиц:

$$d_ч = \sqrt[3]{\frac{9D\rho(y_2 - y_2^*)}{\pi V_{2m}^{\frac{1}{3}}}} \left(\frac{3V_{2m}^{\frac{1}{3}}}{4\pi}\right) \left(\frac{lnS}{2}\right)^{\frac{2}{3}} \exp\left(\frac{\frac{-4\pi\left(V_{2m}^{\frac{2}{3}}\sigma\right)^3}{k_B T}}{9\left(\frac{lnS}{2}\right)^2}\right) \quad (4.19)$$

Для количественного описания этих процессов и прогнозирования размера частиц был разработан программный модуль на языке Python для

расчёта размера частиц, в котором использовались данные, экспортированные из Ansys Fluent по результатам моделирования движения CO_2 в камере расширения. Полученные значения давления, температуры, плотности и скорости потока служили входными данными в уравнениях, описывающих основные механизмы образования частиц.

Передача данных (распределения температуры, давления, скорости и плотности потока CO_2 по координатам) из Ansys Fluent осуществлялась в виде CSV-файлов.

Архитектура программы включает три ключевых модуля:

1. RESSJetModel — модуль расчета растворимости вещества в CO_2, равновесной и локальной концентрации, перенасыщения, зародышеобразования, роста частиц.

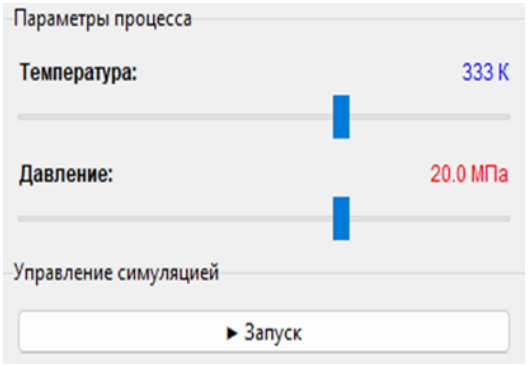
2. Particle — графическое представление динамики образования частицы, её перемещение в пространстве камеры, представленной в виде двумерного поля, разделенного на ячейки;

3. RESSVisualizationApp — графический пользовательский интерфейс с возможностью задания начальных температуры и давления, скорости потока, отображения распределения частиц по размерам и динамики роста частиц.

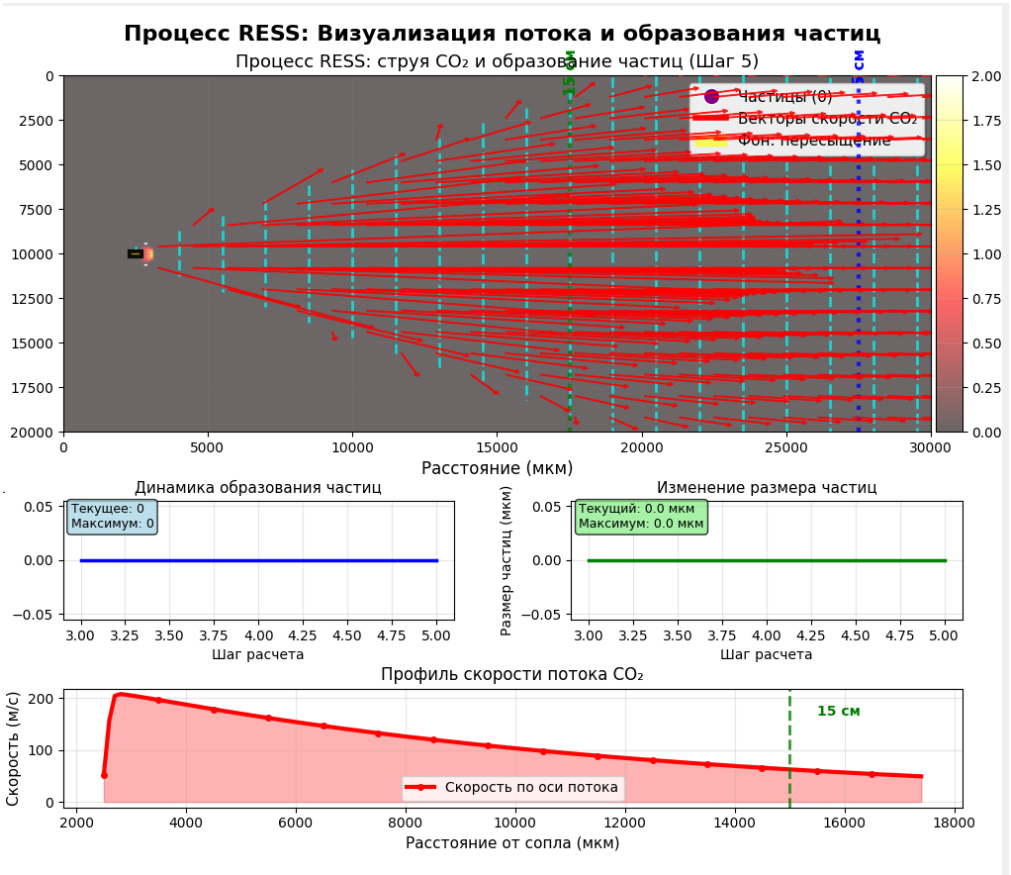
В данном программном модуле строилась расчетная область от сопла форсунки до нижней части камеры расширения на расстоянии 15 см. Расчетная область представляет собой ячейки размером 100 мкм, в каждой из которых установлены давление, температура, скорость потока и плотность CO_2. Размер частиц в каждой ячейке исследуемой области вычислялся на основе уравнений, описывающих растворимость вещества в СК-CO_2, степень перенасыщения, зародышеобразования, конденсацию, рост частиц. При этом образующаяся частица меняет координату, и состояние в предыдущем положении частицы влияет на последующее.

На рисунке 4.10 показан внешний вид графического пользовательского

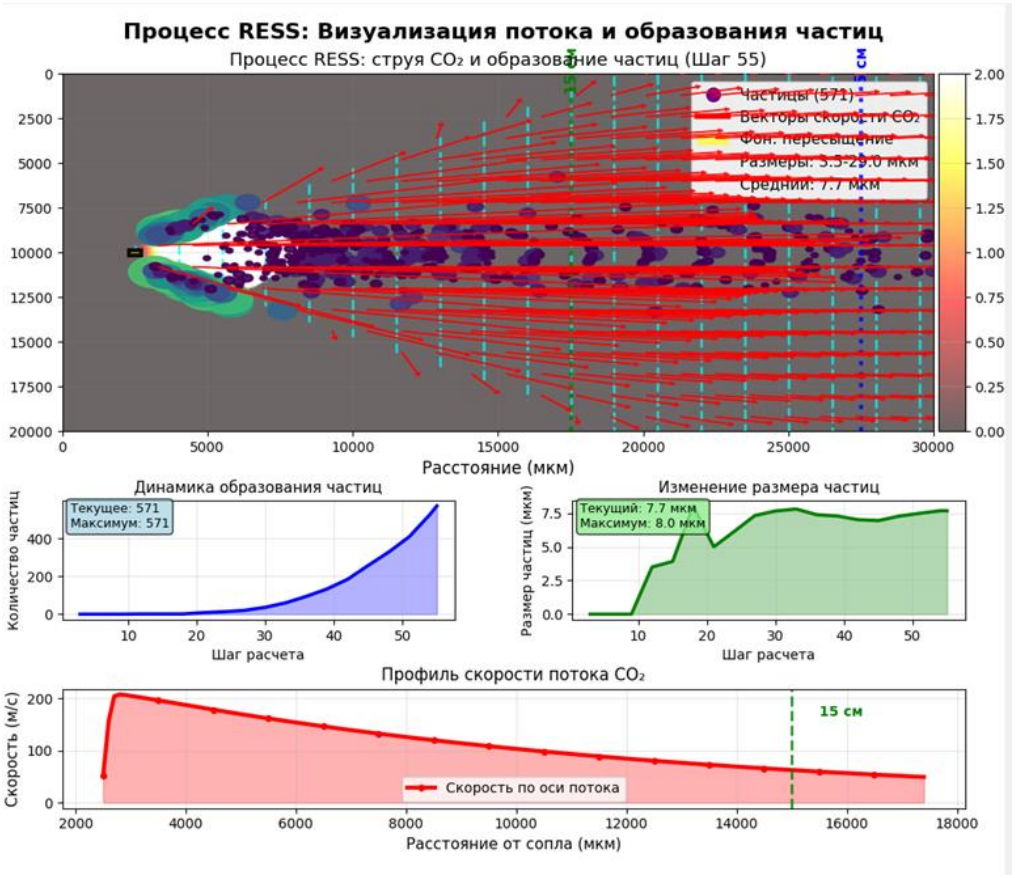
интерфейса, который отображается после запуска программы. Во вкладке параметров процесса возможно устанавливать различные начальные значения температуры и давления процесса и запускать расчет (рисунок 4.10 а).



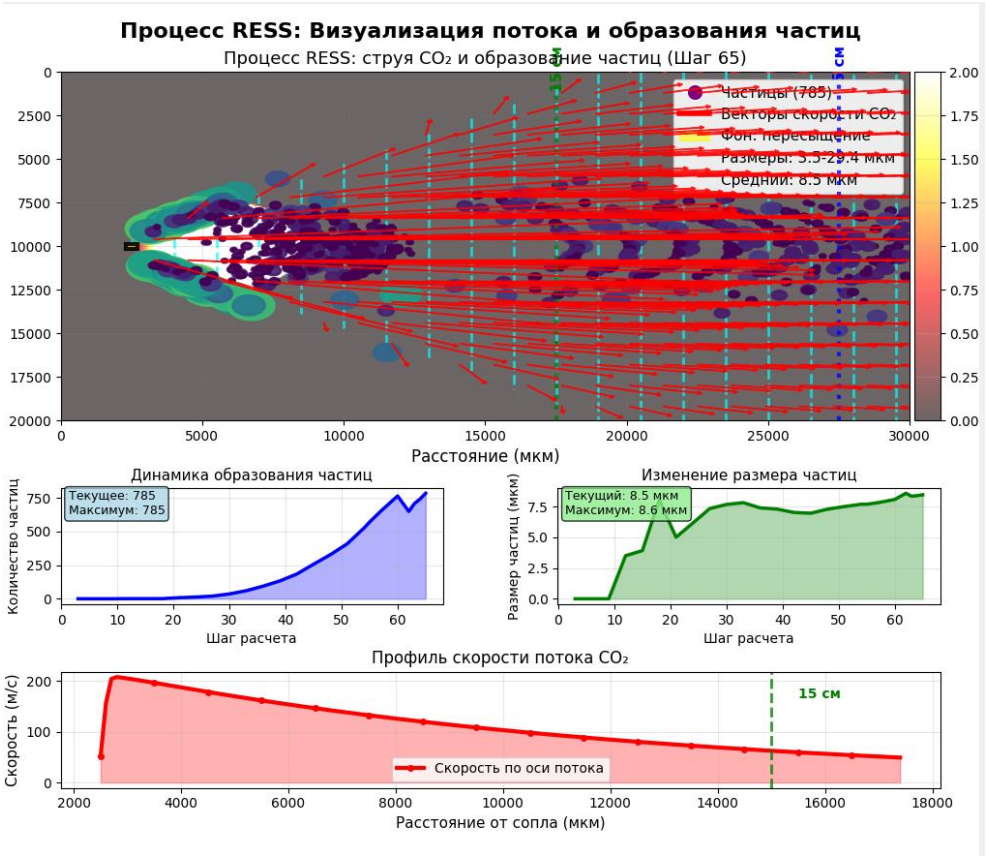
а



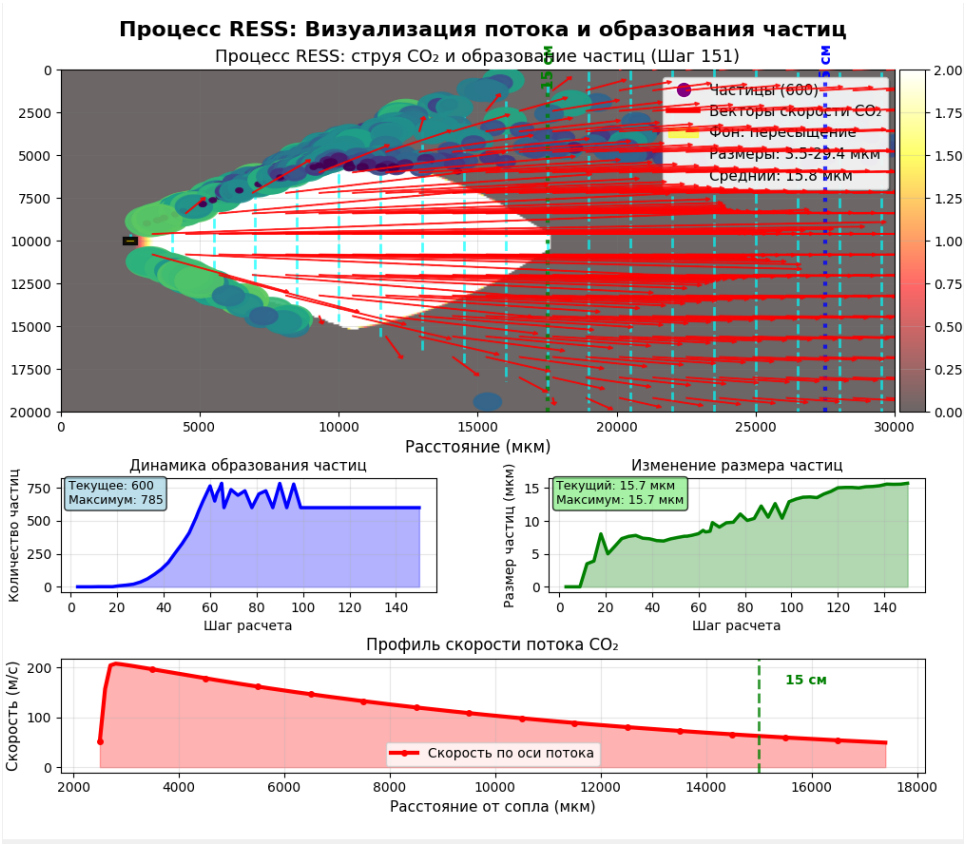
б


Процесс RESS: Визуализация потока и образования частиц
Процесс RESS: струя CO₂ и образование частиц (Шаг 55)
Частицы (571)
Векторы скорости CO₂
Фон: пересыщение
Размеры: 3.3-29.0 мкм
Средний: 7.7 мкм
15 см
СМ
Расстояние (мкм)
Динамика образования частиц
Текущее: 571
Максимум: 571
Количество частиц
Шаг расчета
Изменение размера частиц
Текущий: 7.7 мкм
Максимум: 8.0 мкм
Размер частиц (мкм)
Шаг расчета
Профиль скорости потока CO₂
Скорость (м/с)
Скорость по оси потока
15 см
Расстояние от сопла (мкм)

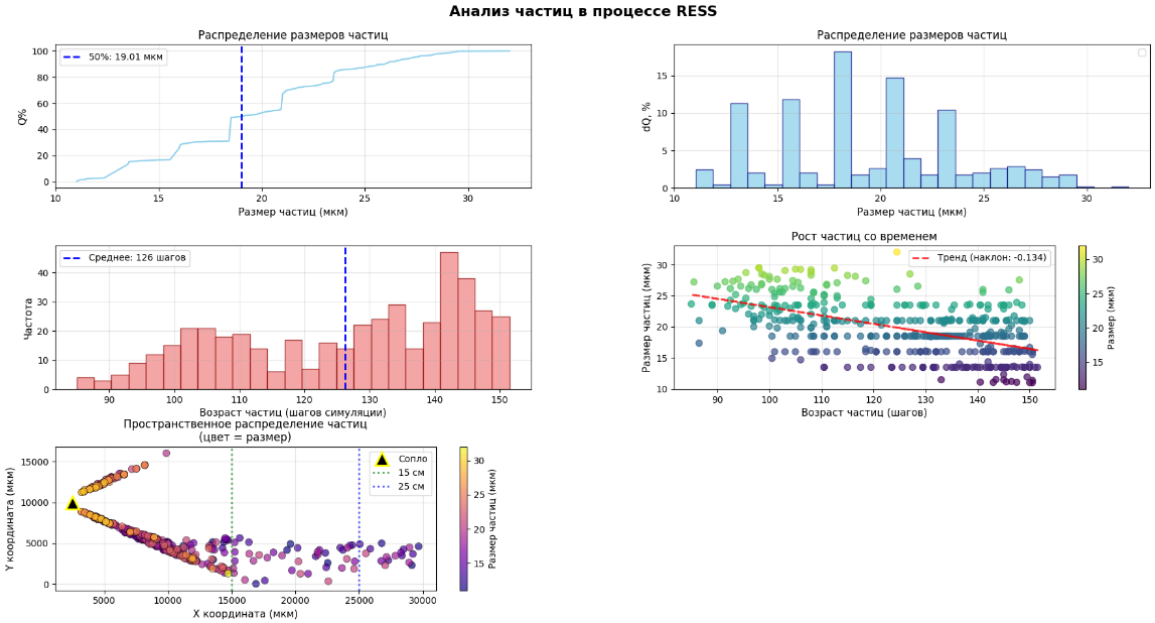
В


Процесс RESS: Визуализация потока и образования частиц
Процесс RESS: струя CO₂ и образование частиц (Шаг 65)
Частицы (785)
Векторы скорости CO₂
Фон: пересыщение
Размеры: 3.3-29.4 мкм
Средний: 8.5 мкм
15 см
СМ
Расстояние (мкм)
Динамика образования частиц
Текущее: 785
Максимум: 785
Количество частиц
Шаг расчета
Изменение размера частиц
Текущий: 8.5 мкм
Максимум: 8.6 мкм
Размер частиц (мкм)
Шаг расчета
Профиль скорости потока CO₂
Скорость (м/с)
Скорость по оси потока
15 см
Расстояние от сопла (мкм)

Г



д



е

Рисунок 4.10 – Внешний вид графического пользовательского интерфейса: а – панель установления параметров процесса; панель отображения факела распыла и образующихся частиц на б – 5 шаге расчета; в – 55 шаге расчета; г – 65 шаге расчета; д – 151 шаге расчета; е – панель отображения распределения частиц по размерам

Гистограмма распределения количества частиц на каждом шаге расчета (рисунок 4.10 б,в,г,д) отражает продолжительность пребывания частиц в расчётной области. Вблизи сопла вследствие быстрого падения давления степень перенасыщения существенно превышает единицу, что приводит к возникновению условий для увеличения скорости зародышеобразования. Формирование частиц происходит за конечное число итераций, пока степень перенасыщения остаётся достаточно высокой для возникновения зародышеобразования. По мере удаления от сопла скорость зародышеобразования резко уменьшается, тогда как рост частиц продолжается в потоке до осаждения. Полученные данные говорят о том, что образование частиц в процессе RESS происходит не мгновенно, а за определенный промежуток времени, в котором одновременно реализуются процессы зародышеобразования и последующего роста частиц.

Зависимость размера частиц от их времени роста представлена в виде точечной диаграммы. Анализ графика на рисунке 4.10е показывает наличие тенденции к увеличению размера частиц с увеличением их времени пребывания в камере расширения. Положение частиц задаётся координатами в плоскости потока, при этом цветовая шкала соответствует размеру частиц. На графике также отмечено положение сопла, а вертикальные пунктирные линии указывают на определенные расстояния от него. По мере возникновения перенасыщения и формирования частиц возможно следить за изменением скорости потока от выхода из форсунки вдоль камеры расширения, за динамикой образования частиц и их размером на текущей итерации (рисунок 4.10 е).

В отдельном окне выводятся результаты расчета в виде гистограммы распределения частиц по размерам, средний и медианный (d_{50}) размеры частиц (рисунок 4.11). В качестве примера на рисунке приведены графики распределения частиц по размерам, полученные при постоянной начальной температуре 333 К и давлениях 16, 18 и 20 МПа на 151 шаге расчета.

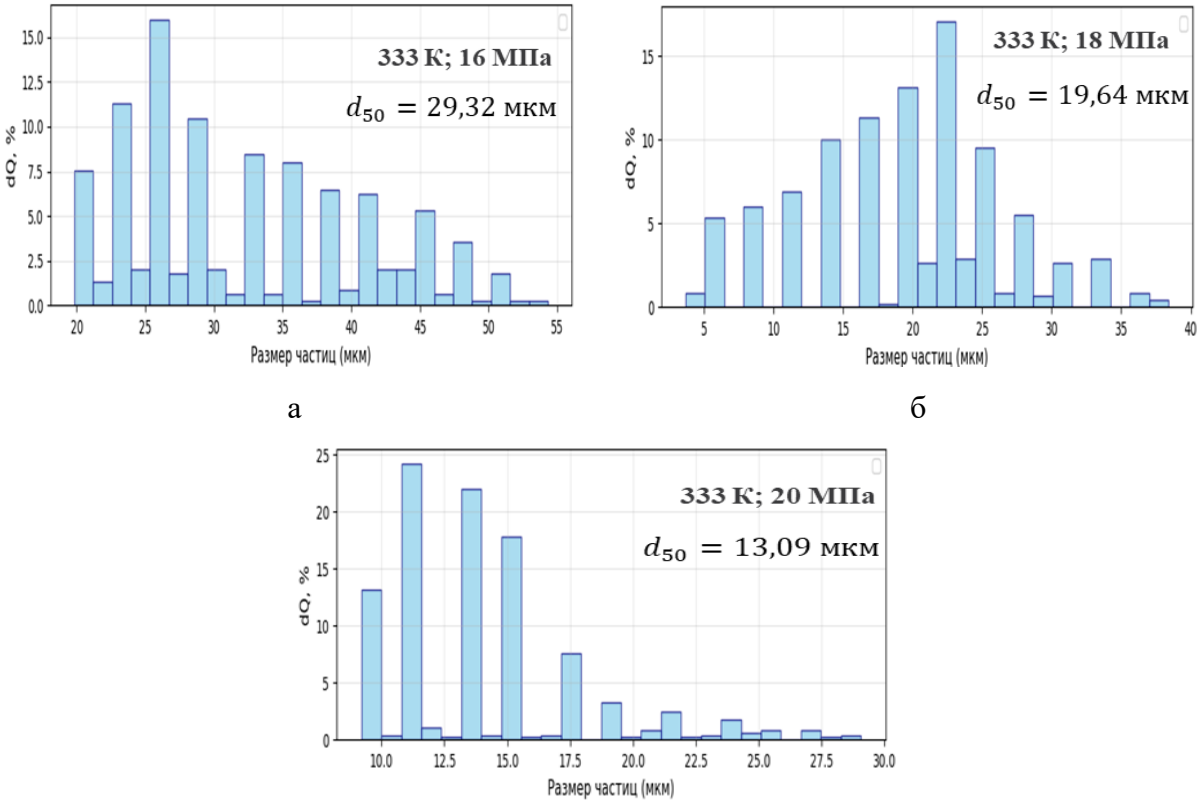


Рисунок 4.11 – Графики распределения частиц по размерам, полученные по результатам расчета с использованием программного модуля

Проверка адекватности рассчитанных с использованием разработанного программного модуля размеров частиц салициловой кислоты выполнялась путем сопоставления с экспериментальными данными при изменении начальной температуры (313–333 К) и давления (16–20 МПа). В таблице 4.5 приведены медианные размеры частиц, полученные после расчетов, по экспериментальным данным и среднее относительное отклонение, рассчитанное по уравнению (4.20):

$$\delta = \sum_{i=1}^{n} \left| \frac{d_{\text{эксп}} - \widehat{d_{\text{расч}}}}{\widehat{d_{\text{расч}}}} \right| \cdot 100 \qquad (4.20)$$

где $d_{\text{эксп}}$ – размер частиц, полученный из эксперимента, мкм; $\widehat{d_{\text{расч}}}$ – размер частиц, полученный из расчета, мкм; n – общее количество расчетов.

Таблица 4.5 – Результаты сравнения медианного размера частиц, полученных после расчетов и по экспериментальным данным

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 при начальной температуре (313; 323; 333 К) и давлении (16; 18; 20 МПа) относительное отклонение составило не более 12%.

Был разработан программный модуль, состоящий из вычислительного блока, где реализуется математическая модель на основе уравнений, описывающих степень перенасыщения, зародышеобразование, скорость роста зародышей, и блока обработки результатов расчета, в котором происходит визуализация формирования и движения частиц при распылении в камеру расширения, а также отображаются графики распределения частиц по размерам. Разработанная математическая модель позволила рассчитать размер частиц при различных температурах (313-333 К) и давлениях (16-20 МПа) и провести сравнительный анализ медианных значений размера частиц с результатами экспериментов. Результаты показали, что в исследованном диапазоне давлений и температур модель может быть рекомендована 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 принятых обозначений и сокращений

A – предэкспоненциальный множитель, который определяется кинетическими характеристиками системы;

C_p – теплоемкость CO_2, Дж/(кг·К);

D – коэффициент диффузии, м^2/с;

$d_{\text{ч}}$ – диаметр частиц, м;

E – полная удельная энергия, Дж/кг;

ΔG – изменение свободной энергии системы;

G_k – генерация турбулентной кинетической энергии, кг/(м·с^3);

G_ω – генерация ω, кг/(м^3·с^2);

g – количество молекул в частице;

$\vec{g}$ – ускорение свободного падения, м/с^2

h_{d0} – значение, предполагаемое нулевой гипотезой;

Kn – число Кнудсена;

k – турбулентная кинетическая энергия, м^2/с^2;

k_B – постоянная Больцмана, 1,38·10^{-23} Дж/К

M_1 – молярная масса растворителя, г/моль

M_2 – молярная масса растворенного вещества, г/моль

m – масса вещества, г

N – мощность нагревателя, Вт;

N_{A} – число Авогадро;

n_2 – концентрация растворенного вещества в СКФ, масс. %;

$n_2^*(g)$ – равновесная концентрация растворенного вещества на поверхности сферической частицы;

P – давление, Па;

$P_{2\text{суб}}$ (Т) – давление сублимации твердого вещества при температуре Т, Па;

$Pr_k,\ Pr_\omega$ – числа Прандтля;

$P_к$ и $T_к$ – критические давление и температура диоксида углерода, Па и К, соответственно;

$P_н$ – давление насыщенного пара, Па;

R – универсальная газовая постоянная, Дж/(моль·К);

r – радиус частицы, м;

$r_к$ – критический радиус зародыша, м.

S – степень перенасыщения;

T – температура, К

V – объем аппарата высокого давления, см^3

V_a, V_b – объемы взаимодействующих частиц, м^3;

V_m – общий молярный объем, м^3/моль

V_{2m} – молярный объем растворенного вещества, м^3/моль

$\vec{v}$ – вектор скорости, м/с;

$V_к$ – критический молярный объем, м^3/моль;

W – ацентрический фактор;

X_0 – область входа в сопло форсунки;

$X_к$ – область нижней части камеры;

$X_ф$ – область выхода из форсунки;

Y_k и Y_ω – диссипация k и ω, вызванная турбулентностью, кг/(м^3·с^2);

y_2 – мольная доля растворенного вещества в СК-CO_2, моль/моль;

y_2^* - равновесная мольная доля растворенного вещества, моль/моль;

$\alpha_к$ – коэффициент конденсации;

β – коэффициент коагуляции, м^3/с;

Λ – параметр функции конденсации, характеризующий конденсацию молекулярных кластеров осаждаемого вещества на частицах;

$\lambda_М$ – коэффициент молекулярной теплопроводности, Вт/(м·К);

$\lambda_Т$ – коэффициент турбулентной теплопроводности, Вт/(м·К);

μ – динамическая вязкость, кг/(м·с);

μ_T – турбулентная вязкость, кг/(м·с);

ρ – плотность СК-CO_2, кг/м^3;

σ – поверхностное натяжение, Н/м;

$\bar{\bar{\tau}}$ – тензор напряжений, кг/(м·с^2);

φ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в реальной смеси;

$\varphi_{\text{ид}}$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в идеальной смеси;

$\varphi_{\text{суб}}(T, P_{2,\text{суб}})$ – коэффициент фугитивности при давлении сублимации;

Θ – коэффициент неизотермичности;

χ – длина свободного пробега, м;

ω – скорость диссипации энергии, 1/с

раст – стадия растворения;

расш – стадия расширения;

ст – стенка форсунки.

АСМ – атомно-силовая микроскопия;

АФС – активная фармацевтическая субстанция;

БКС – биофармацевтическая классификационная система;

ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ПАВ – поверхностно-активные вещества;

ПКЛ – поликапролактон;

ПФЭ – полный факторный эксперимент;

ПЭГ – полиэтиленгликоль;

РФА – рентгенофазовый анализ;

СКФ – сверхкритический флюид;

СЭМ – сканирующий электронный микроскоп;

RESS – rapid expansion of supercritical solutions (быстрое расширение сверхкритического раствора);

RESS-SC – быстрое расширение сверхкритических растворов с использованием твёрдого сорастворителя;

RESOLV/RESAS/US-RESAS/US-RESOLV – быстрое расширение сверхкритического раствора в жидкий растворитель, содержащий поверхностно-активные вещества/в воду/в воду с ультразвуковым воздействием/ в жидкий растворитель с ультразвуковым воздействием;

СК-CO_2 – сверхкритический диоксид углерода.

Список литературы

1. Кафаров В. В., Ахназарова С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии : учебное пособие для хим.-технол. спец. вузов / В. В. Кафаров, С. Л. Ахназарова – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1985. – 327 с.

2. Кафаров В.В., Дорохов И.Н. Системный анализ процессов химической технологии: измельчение и смешение: монография / В.В. Кафаров, И. Н. Дорохов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Юрайт, 2023. — 440 с.

3. Глебов М.Б. Моделирование нанопроцессов в химической технологии, фармацевтике и биотехнологии: учебное пособие / М. Б. Глебов, В. А. Налетов. – М: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010. – 94 с.

4. Хаджиев С.Н. Наноматериалы: свойства и перспективные приложения / С. Н. Хаджиев, А. Л. Максимов, Х. М. Кадиев. — М. : Научный мир, 2014. — 456 с.

5. Schiavo L. et al. An overview of the advanced nanomaterials science //Inorganica Chimica Acta. – 2024. – V. 559. – P. 121802.

6. Hughes K. J. et al. Review of carbon nanotube research and development: materials and emerging applications // ACS Applied Nano Materials. – 2024. – V. 7, № 16. – P. 18695-18713.

7. Iyer K. A. et al. Nanoscale Materials in Biomedical Applications of Sensors: Insights from a Comprehensive Landscape Analysis // ACS Applied Nano Materials. – 2025. – V. 8, № 3. – P. 1305-1331.

8. Mokhova E. et al. Obtaining Polyacrylonitrile Carbon Nanofibers by Electrospinning for Their Application as Flame-Retardant Materials // Polymers. – 2025. – V. 17, № 9. – P. 1255.

9. He C. et al. Structure and antibacterial activity of PLA-based biodegradable nanocomposite coatings by electron beam deposition from active gas phase //Progress in Organic Coatings. – 2018. – V. 123. – P. 282-291.

10. Erkoc P., Ulucan-Karnak F. Nanotechnology-based antimicrobial and antiviral surface coating strategies // Prosthesis. – 2021. – V. 3, № 1. – P. 25-52.

11. Ahmad Nor Y. et al. Shaping nanoparticles with hydrophilic compositions and hydrophobic properties as nanocarriers for antibiotic delivery // ACS central science. – 2015. – V. 1, № 6. – P. 328-334.

12. Dolai J., Mandal K., Jana N. R. Nanoparticle size effects in biomedical applications // ACS Applied Nano Materials. – 2021. – V. 4, № 7. – P. 6471-6496.

13. Демина Н. Б. Биофармацевтическая классификационная система как инструмент разработки дизайна и технологии лекарственной формы // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 2. – С. 56-60.

14. Borchard G. Drug nanocrystals // Non-Biological Complex Drugs: The Science and the Regulatory Landscape. – 2015. – P. 171-189.

15. 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 (288). – С. 47-50.

16. Abuzar S. M. et al. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process // International journal of pharmaceutics. – 2018. – V. 538, № 1-2. – P. 1-13.

17. Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K. Drug solubility: importance and enhancement techniques // International Scholarly Research Notices. – 2012. – V. 2012, № 1. – P. 195727.

18. Kumar R. et al. A critical review on the particle generation and other applications of rapid expansion of supercritical solution // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – V. 608. – P. 121089.

19. Gurikov P., Smirnova I. Amorphization of drugs by adsorptive precipitation from supercritical solutions: A review // The journal of supercritical fluids. – 2018. – V. 132. – P. 105-125.

20. Pandi P. et al. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products // International journal of pharmaceutics. – 2020. – V. 586. – P. 119560.

21. Pınar S. G. et al. Formulation strategies of nanosuspensions for various administration routes // Pharmaceutics. – 2023. – V. 15, № 5. – P. 1520.

22. Цыганков П. Ю. и др. Принципы работы и оборудование сверхкритических процессов для получения нано- и микрочастиц, волокон, пленок // Химическая промышленность сегодня. – 2024, № 1. – С. 24-33.

23. Kluge J., Muhrer G., Mazzotti M. High pressure homogenization of pharmaceutical solids // The Journal of Supercritical Fluids. – 2012. – V. 66. – P. 380-388.

24. Marushka J. et al. Milling of pharmaceutical powder carrier excipients: Application of central composite design //Advanced Powder Technology. – 2022. – V. 33, № 12. – P. 103881.

25. Бркич Г. Э., Пятигорская Н. В. Фармацевтические аспекты процесса измельчения в промышленной фармации // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 40-45.

26. Martínez L. M. et al. Mechanical activation by ball milling as a strategy to prepare highly soluble pharmaceutical formulations in the form of co-amorphous, co-crystals, or polymorphs // Pharmaceutics. – 2022. – V. 14, № 10. – P. 2003.

27. Bnà S. et al. Investigation of particle dynamics and classification mechanism in a spiral jet mill through computational fluid dynamics and discrete element methods //Powder Technology. – 2020. – V. 364. – P. 746-773.

28. Ramanathan G. Process optimization of jet mills for metallurgical powder production : thesis (Master of Applied Science, Mining Engineering) / G. Ramanathan. — Vancouver : University of British Columbia, 2019. — 100 p.

29. Radeke L. M. et al. Experimental investigation of the flow conditions in spiral jet mills via particle image velocimetry—influence of product outlet diameter and gas flow rate // Powders. – 2023. – V. 2, № 1. – P. 169-188.

30. Deng Y. et al. Novel production of ultrafine particles to meet environmental and energy sustainability // Journal of Environmental Management. – 2025. – V. 376. – P. 124401.

31. Strojewski D., Krupa A. Spray drying and nano spray drying as manufacturing methods of drug-loaded polymeric particles // Polymers in Medicine. – 2022. – V. 52, № 2. – P. 101-111.

32. Eijkelboom N. M. et al. Particle structure development during spray drying from a single droplet to pilot-scale perspective // Journal of Food Engineering. – 2023. – V. 337. – P. 111222.

33. Jafari S. M. et al. Nano spray drying of food ingredients; materials, processing and applications // Trends in Food Science & Technology. – 2021. – V. 109. – P. 632-646.

34. Воробей А. М., Паренаго О. О. Получение микро- и наночастиц с помощью сверхкритических флюидных технологий // Журнал физической химии. – 2021. – Т. 95, № 3. – С. 300-311.

35. Гильмутдинов И. М. и др. Нанодиспергирование полимерных материалов с помощью сверхкритических флюидных сред // Вестник Казанского технологического университета. – 2008. – № 6. – С. 172-178.

36. Knez Ž. et al. Industrial applications of supercritical fluids: A review // Energy. – 2014. – V. 77. – P. 235-243.

37. Koch N. et al. Impregnation of mesoporous silica with poor aqueous soluble molecule using pressurized carbon dioxide: Is the solubility in the supercritical and subcritical phase a critical parameter? // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – V. 150. – P. 105332.

38. Гильмутдинов И. И. и др. Получение композиционных материалов быстрым расширением сверхкритических флюидов // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15, № 9. – С. 59-61.

39. Залепугин Д. Ю., Тилькунова Н. А., Чернышова И. В. Использование сверхкритических флюидов для получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 5-23.

40. Sunder S., Nair R. Methods of nanonization of drugs for enhancing their dissolution //Eur. J. Adv. Eng. Tech. – 2016. – V. 3, № 8. – P. 101-110.

41. Гумеров, Ф. М. Суб- и сверхкритические флюиды в процессах переработки полимеров / Ф. М. Гумеров, А. Н. Сабирзянов, Г. И. Гумерова. — Казань: Фэн, 2000. — 320 с.

42. Цыганков П. Ю. и др. Процессы микронизации с использованием быстрого расширения сверхкритических растворов // Химическая промышленность сегодня. – 2024, № 3. – С. 15-21.

43. Ghoderao P. N. P., Paricaud P. Phase Behaviour of Binary Mixtures Involving Near-Critical and Supercritical Carbon Dioxide—A Review // Molecules. – 2026. – V. 31, № 4. – P. 614.

44. Makarov D. M., Kalikin N. N., Budkov Y. A. Prediction of drug-like compounds solubility in supercritical carbon dioxide: a comparative study between classical density functional theory and machine learning approaches // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 2024. – V. 63, № 3. – P. 1589-1603.

45. Yang T. M. et al. Solid solubilities of sulfonamides and use of rapid expansion of supercritical solutions for microparticle production // Chemical Engineering & Technology. – 2020. – V. 43, № 6. – P. 1115-1123.

46. Bagheri H. et al. Supercritical carbon dioxide utilization in drug delivery: Experimental study and modeling of paracetamol solubility // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – V. 177. – P. 106273.

47. Цыганков П. Ю., Кислинская А.Ю. и др. Исследование микронизации фавипиравира с помощью процесса быстрого расширения сверхкритического раствора // Теоретические основы химической технологии. – 2024. – Т. 58, № 3. – С. 356-366.

48. Sodeifian G. et al. CO_2 utilization for determining solubility of teriflunomide (immunomodulatory agent) in supercritical carbon dioxide: Experimental investigation and thermodynamic modeling // Journal of CO_2 Utilization. – 2022. – V. 58. – P. 101931.

49. Machado N. D. et al. Supercritical CO_2-assisted impregnation/deposition of polymeric materials with pharmaceutical, nutraceutical, and biomedical applications: A review (2015–2021) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2022. – V. 191. – P. 105763.

50. Wang B. C., Su C. S. Solid solubility measurement of ipriflavone in supercritical carbon dioxide and microparticle production through the rapid expansion of supercritical solutions process // Journal of CO_2 Utilization. – 2020. – V. 37. – P. 285-294.

51. Sodeifian G. et al. Solubility measurement and thermodynamic modeling of pantoprazole sodium sesquihydrate in supercritical carbon dioxide // Scientific Reports. – 2022. – V. 12, № 1. – P. 7758.

52. Sodeifian G., Garlapati C., Roshanghias A. Experimental solubility and modeling of Crizotinib (anti-cancer medication) in supercritical carbon dioxide // Scientific Reports. – 2022. – V. 12, № 1. – P. 17494.

53. Crone M., Türk M. Solubility of Metal Precursors in Supercritical CO_2: Measurements and Correlations // Molecules. – 2025. – V. 30, № 8. – P. 1660.

54. de Melo S. A. B. V. et al. Solid pure component property effects on modeling upper crossover pressure for supercritical fluid process synthesis: A case study for the separation of Annatto pigments using SC-CO_2 // The Journal of Supercritical Fluids. – 2009. – V. 49, № 1. – P. 1-8.

55. Balbinot Filho C. A. et al. Solubility of food-relevant substances in pure and modified supercritical carbon dioxide: Experimental data (2011–Present), modeling, and related applications // Food Engineering Reviews. – 2023. – V. 15, № 3. – P. 466-490.

56. Kankala R. K. et al. Supercritical fluid (SCF)-assisted fabrication of carrier-free drugs: an eco-friendly welcome to active pharmaceutical ingredients (APIs) // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – V. 176. – P. 113846.

57. Fahim T. K. et al. Particle formation and micronization using non-conventional techniques-review // Chemical Engineering and Processing: Process Intensification. – 2014. – V. 86. – P. 47-52.

58. Nalawade S. P., Picchioni F., Janssen L. Supercritical carbon dioxide as a green solvent for processing polymer melts: Processing aspects and applications // Progress in polymer science. – 2006. – V. 31, № 1. – P. 19-43.

59. Chernyak Y. et al. Formation of perfluoropolyether coatings by the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process. Part 1: Experimental results // Industrial & engineering chemistry research. – 2001. – V. 40, № 26. – P. 6118-6126.

60. Yeo S. D., Kiran E. Formation of polymer particles with supercritical fluids: A review // The Journal of Supercritical Fluids. – 2005. – V. 34, № 3. – P. 287-308.

61. Кротова Л. И., Миронов А. В., Попов В. К. СКФ микронизация поли-3-гидроксибутирата методом антисольвентного осаждения // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 36-45.

62. Franco P., De Marco I. Supercritical antisolvent process for pharmaceutical applications: A review // Processes. – 2020. – V. 8, № 8. – P. 938.

63. Meziani M. J. et al. Polymeric nanofibers from rapid expansion of supercritical solution // Industrial & engineering chemistry research. – 2005. – V. 44, № 13. – P. 4594-4598.

64. Хайрутдинов В. Ф. и др. Получение наночастиц полистирола с использованием метода сверхкритического флюидного антирастворителя // Вестник Казанского технологического университета. – 2009. – № 2. – С. 130-136.

65. Misra S. K., Pathak K. Supercritical fluid technology for solubilization of poorly water-soluble drugs via micro-and naonosized particle generation // ADMET and DMPK. – 2020. – V. 8, № 4. – P. 355-374.

66. Amani, M. Production of dye nanoparticles via a supercritical gas anti-solvent process and optimisation of the process conditions // Coloration Technology. – 2023. – V. 139, № 1. – P. 42–55.

67. Abuzar S. M. et al. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process // International journal of pharmaceutics. – 2018. – V. 538, № 1-2. – P. 1-13.

68. Franco P. et al. Zinc oxide nanoparticles obtained by supercritical antisolvent precipitation for the photocatalytic degradation of crystal violet dye // Catalysts. – 2019. – V. 9, № 4. – P. 346.

69. Soh S. H., Lee L. Y. Microencapsulation and nanoencapsulation using supercritical fluid (SCF) techniques // Pharmaceutics. – 2019. – V. 11, № 1. – P. 21.

70. Knez Ž., Knez Hrnčič M., Škerget M. Particle formation and product formulation using supercritical fluids // Annual review of chemical and biomolecular engineering. – 2015. – V. 6. – P. 379-407.

71. Ndayishimiye J., Chun B. S. Formation, characterization and release behavior of citrus oil-polymer microparticles using particles from gas saturated solutions (PGSS) process // Journal of industrial and engineering chemistry. – 2018. – V. 63. – P. 201-207.

72. Yun J. H. et al. Micronization and characterization of squid lecithin/polyethylene glycol composite using particles from gas saturated solutions (PGSS) process // Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2013. – V. 19, № 2. – P. 686-691.

73. Chafidz A. et al. Formation of fine particles using supercritical fluid (SCF) process: Short review // Communications in Science and Technology. – 2018. – V. 3, № 2. – P. 57-63.

74. Türk M. Particle synthesis by rapid expansion of supercritical solutions (RESS): Current state, further perspectives and needs // Journal of Aerosol Science. – 2022. – V. 161. – P. 105950.

75. Bagheri H. et al. Numerical solution of particle size distribution equation: Rapid expansion of supercritical solution (RESS) process // Particuology. – 2021. – V. 57. – P. 201-213.

76. Chen B. Q. et al. Continuous nanonization of lonidamine by modified-rapid expansion of supercritical solution process // The Journal of Supercritical Fluids. – 2018. – V. 133. – P. 486.

77. Sunder S., Nair R. Methods of nanonization of drugs for enhancing their dissolution // Eur. J. Adv. Eng. Tech. – 2016. – V. 3, № 8. – P. 101-110.

78. Karthika, S. A review of classical and nonclassical nucleation theories / S. Karthika, T. Radhakrishnan, P. Kalaichelvi // Crystal Growth & Design. — 2016. – V. 16, № 11. – P. 6663–6681.

79. Reverchon E., Adami R. Nanomaterials and supercritical fluids // The Journal of supercritical fluids. – 2006. – V. 37, № 1. – P. 1-22.

80. Le P. K., Le K. A. The effect of rapid expansion of supercritical solution (RESS) parameter on sub-micron ibuprofen particle forming // Journal of Chemical Engineering & Process Technology. – 2015. – V.6, № 1. – P. 1.

81. Yamamoto, T. Method and apparatus for producing fine particles by using supercritical fluid : JP 2006181553 A / T. Yamamoto, T. Funazukuri, K. Abe. – Publ. 13.07.2006.

82. Устройство для процесса микронизации с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора : полезная модель RU 237116 U1 / Кислинская А.Ю., Цыганков П.Ю., Пашкин Е.А., Меньшутина Н.В. – Зарег. 10.09.2025.

83. Li, X. Fine particle preparation device using supercritical fluid quick expansion : CN 101391156 A / X. Li, Y. Zhang. — Publ. 25.03.2009.

84. Uchida H. et al. Production of theophylline nanoparticles using rapid expansion of supercritical solutions with a solid cosolvent (RESS-SC) technique // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – V. 105. – P. 128-135.

85. Türk M. et al. Micronization of pharmaceutical substances by the rapid expansion of supercritical solutions (RESS): a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents // The Journal of supercritical fluids. – 2002. – V. 22, № 1. – P. 75-84.

86. Fang C. H. et al. Micronization of three active pharmaceutical ingredients using the rapid expansion of supercritical solution technology // Chemical Engineering & Technology. – 2020. – V. 43, № 6. – P. 1186-1193.

87. Keshavarz A. et al. Preparation and characterization of raloxifene nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution (RESS) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2012. – V. 63. – P. 169-179.

88. Sodeifian G., Sajadian S.A., Daneshyan S. Preparation of Aprepitant nanoparticles (efficient drug for coping with the effects of cancer treatment) by rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2018. – V. 140. – P. 72–84.

89. Bagheri H. et al. Particle size design of acetaminophen using supercritical carbon dioxide to improve drug delivery: Experimental and modeling // Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2021. – V. 9, № 6. – P. 106384.

90. Wali A. F. et al. Determination of the solubility of methyldopa in supercritical carbon dioxide for drug delivery applications: thermal analysis // Scientific Reports. – 2025. – V. 15, № 1. – P. 923.

91. Ariadji T. et al. Improved Joule Thomson equation of supercritical CO_2-rich natural gas in separation system // Natural Gas Industry B. – 2023. – V. 10, № 3. – P. 245-253.

92. Thakur R., Gupta R. B. Rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process: formation of 2-aminobenzoic acid nanoparticle // The Journal of supercritical fluids. – 2006. – V. 37, № 3. – P. 307-315.

93. Chakravarty P. et al. Using supercritical fluid technology as a green alternative during the preparation of drug delivery systems // Pharmaceutics. – 2019. – V. 11, №. 12. – P. 629.

94. Misra S. K., Pathak K. Supercritical fluid technology for solubilization of poorly water soluble drugs via micro- and naonosized particle generation // Admet and Dmpk. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 355-374.

95. Sodeifian G., Sajadian S. A. Solubility measurement and preparation of nanoparticles of an anticancer drug (Letrozole) using rapid expansion of supercritical solutions with solid cosolvent (RESS-SC) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2018. – V. 133. – P. 239-252.

96. Antonov E. N. et al. Micronization of levofloxacin using the RESS method //Russian Journal of Physical Chemistry B. – 2020. – V.14, № 7. – P. 1225-1228.

97. Кузнецова И. В. и др. Получение наноформ лидокаина методом быстрого расширения сверхкритического раствора в водную среду // Теплофизика высоких температур. – 2019. – Т. 57, № 5. – С. 764-768.

98. Dalvi S. V., Azad M. A., Dave R. Precipitation and stabilization of ultrafine particles of Fenofibrate in aqueous suspensions by RESOLV // Powder technology. – 2013. – V. 236. – P. 75-84.

99. Sodeifian G. et al. Production of Loratadine drug nanoparticles using ultrasonic-assisted Rapid expansion of supercritical solution into aqueous solution (US-RESSAS) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2019. – V. 147. – P. 241-253.

100. Esfandiari N. Production of micro and nano particles of pharmaceutical by supercritical carbon dioxide // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – V. 100. – P. 129-141.

101. Yu H. et al. Preparation and characterization of micronized artemisinin via a rapid expansion of supercritical solutions (RESS) method // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – V. 13, № 4. – P. 5060-5073.

102. Wang B. C., Su C. S. Solid solubility measurement of ipriflavone in supercritical carbon dioxide and microparticle production through the rapid expansion of supercritical solutions process // Journal of CO_2 Utilization. – 2020. – V. 37. – P. 285-294.

103. Bolten D., Türk M. Micronisation of carbamazepine through rapid expansion of supercritical solution (RESS) // The Journal of Supercritical Fluids. – 2012. – V. 62. – P. 32-40.

104. Hezave A. Z., Esmaeilzadeh F. Investigation of the rapid expansion of supercritical solution parameters effects on size and morphology of cephalexin particles // Journal of Aerosol Science. – 2010. – V. 41, № 12. – P. 1090-1102.

105. Sodeifian G., Sajadian S. A. Utilization of ultrasonic-assisted RESOLV (US-RESOLV) with polymeric stabilizers for production of amiodarone hydrochloride nanoparticles: Optimization of the process parameters // Chemical Engineering Research and Design. – 2019. – V. 142. – P. 268-284.

106. Razmimanesh F., Sodeifian G., Sajadian S. A. An investigation into Sunitinib malate nanoparticle production by US-RESOLV method: Effect of type of polymer on dissolution rate and particle size distribution // The Journal of Supercritical Fluids. – 2021. – V. 170. – P. 105163.

107. Sodeifian G. et al. Experimental measurements and thermodynamic modeling of Coumarin-7 solid solubility in supercritical carbon dioxide: Production of nanoparticles via RESS method // Fluid Phase Equilibria. – 2019. – V. 483. – P. 122-143.

108. Антонов Е. Н. и др. Микронизация левофлоксацина методом RESS //Сверхкритические флюиды: Теория и практика. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 71-76.

109. Sodeifian G., Sajadian S. A., Derakhsheshpour R. CO_2 utilization as a supercritical solvent and supercritical antisolvent in production of sertraline hydrochloride nanoparticles // Journal of CO_2 Utilization. – 2022. – V. 55. – P. 101799.

110. Li C. et al. Numerical Simulation of Flow Characteristics for Supercritical CO_2-Sprayed Polyurethane Resin // Polymers. – 2024. – V. 16, № 7. – P. 940.

111. Erkey C., Türk M. Modeling of particle formation in supercritical fluids (SCF) //Supercritical Fluid Science and Technology. – 2021. – V. 8. – P. 239-259.

112. Bagheri H., Hashemipour H., Ghader S. Population balance modeling: application in nanoparticle formation through rapid expansion of supercritical solution // Computational Particle Mechanics. – 2019. – V. 6. – P. 721.

113. Ghoreishi S. M., Komeili S. Modeling of fluorinated tetraphenylporphyrin nanoparticles size design via rapid expansion of supercritical solution // The Journal of Supercritical Fluids. – 2009. – V. 50, № 2. – P. 183.

114. Гильмутдинов И. М. и др. Диспергирование фармацевтических субстанций методом адиабатического расширения сверхкритических флюидных растворов // Теоретические основы химической технологии. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 18.

115. Türk M. Influence of thermodynamic behaviour and solute properties on homogeneous nucleation in supercritical solutions // The Journal of Supercritical Fluids. – 2000. – V. 18, № 3. – P. 169.

116. Кузнецова И. В. и др. Гидродинамика и зародышеобразование в канале и свободной струе в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 111.

117. Padrela L. et al. Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals–a comprehensive review // Advanced drug delivery reviews. – 2018. – V. 131. – P. 22-78.

118. Karthika S., Radhakrishnan T. K., Kalaichelvi P. A review of classical and nonclassical nucleation theories // Crystal Growth & Design. – 2016. – V. 16, № 11. – P. 6663-6681.

119. Bagheri H., Mansoori G. A., Hashemipour H. A novel approach to predict drugs solubility in supercritical solvents for RESS process using various cubic EoS-mixing rule // Journal of Molecular Liquids. – 2018. – V. 261. – P. 174-188.

120. Гильмутдинов И. И. и др. Математическое моделирование зародышеобразования и роста частиц ибупрофена в процессе быстрого расширения сверхкритического флюидного раствора в микронном канале и свободной струе // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16, № 18. – С. 63-66.

121. Falola A., Borissova A., Wang X. Z. Extended method of moment for general population balance models including size dependent growth rate, aggregation and breakage kernels // Computers & chemical engineering. – 2013. – V. 56. – P. 1-11.

122. Kien L. A. Empirical and mathematical model of rapid expansion of supercritical solution (RESS) process of acetaminophen // AIP Conference Proceedings. – AIP Publishing LLC, 2017. – V. 1878, № 1. – P. 020050.

123. Helfgen B., Türk M., Schaber K. Theoretical and experimental investigations of the micronization of organic solids by rapid expansion of supercritical solutions // Powder technology. – 2000. – V. 110, № 1-2. – P. 22-28.

124. Huang Y. et al. Simulation and optimization: a new direction in supercritical technology-based nanomedicine // Bioengineering. – 2023. – V. 10, № 12. – P. 1404.

125. Samyudia, Y. Hydrodynamics modeling and analysis of rapid expansion systems of supercritical solutions (RESS) // AIChE Annual Meeting, 2008, Philadelphia, USA : abstracts and papers. — 2008.

126. Yamamoto S., Furusawa T. Thermophysical flow simulations of rapid expansion of supercritical solutions (RESS) // The Journal of supercritical fluids. – 2015. – V.97. – P. 192-201.

127. Yamamoto S., Furusawa T., Matsuzawa R. Numerical simulation of supercritical carbon dioxide flows across critical point // International Journal of Heat and Mass Transfer. – 2011. – V. 54, № 4. – P. 774-782.

128. Mahesh G., Garlapati C. A Simplified Cubic Equation of State Approach to Model the Solubility of Solids in Supercritical Carbon Dioxide // Engineering Science & Technology. – 2024. – P. 121-135.

129. Mazzoccoli M. et al. Comparison of equations-of-state with P–ρ–T experimental data of binary mixtures rich in CO_2 under the conditions of pipeline transport // The journal of supercritical fluids. – 2014. – V. 95. – P. 474-490.

130. Heidaryan E., Jarrahian A. Modified Redlich-Kwong equation of state for supercritical carbon dioxide // The Journal of Supercritical Fluids. – 2013. – V. 81. – P. 92-98.

131. Foust, H. C. III. Thermodynamics, Gas Dynamics, and Combustion / H. C. Foust III. — Cham : Springer Nature Switzerland AG, 2022. — 548 p.

132. Zhao Q. et al. Thermodynamic model investigation for supercritical CO2 Brayton cycle for coal-fired power plant application // Proceedings of the Fifth International Supercritical CO_2 Power Cycles Symposium, San Antonio, TX, USA. – 2016. – P. 29-31.

133. Yazdani M., Alahyari A. A., Radcliff T. D. Numerical modeling and validation of supersonic two-phase flow of CO_2 in converging-diverging nozzles // Journal of fluids Engineering. – 2014. – V. 136, № 1. – P. 014503.

134. Bagheri H., Hashemipour H., Mirzaie M. Investigation on hydrodynamic and formation of nano particle by RESS process: the numerical study // Journal of Molecular Liquids. – 2019. – V. 281. – P. 490-505.

135. Wang Q. B. et al. Development of a novel theory of pressure-induced nucleation in supercritical carbon dioxide // CrystEngComm. – 2022. – V. 24, № 16. – P. 3035-3048.

136. Гильмутдинов И. М. Термодинамика процессов дросселирования, десорбции и импрегнации сверхкритических растворов и расплавов с образованием высокодисперсных нано-, субмикро-, микроразмерных и структурированных материалов и композитов: специальность 01.04.14 «Теплофизика и теоретическая теплотехника», 05.17.08 «Процессы и аппараты химических технологий»: дис. д-ра. техн. наук /Гильмутдинов Ильфар Маликович; Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2021. – 383 с.

137. Справочник «Форсуночная техника» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://www.technospray.ru/downloads/dop/nozzles-tech.pdf (дата обращения: 28.03.2026).

138. Yildiz N. et al. Micronization of salicylic acid and taxol (paclitaxel) by rapid expansion of supercritical fluids (RESS) // The Journal of supercritical fluids. – 2007. – V. 41, № 3. – P. 440-451.

139. Asiabi H. et al. Solubilities of four macrolide antibiotics in supercritical carbon dioxide and their correlations using semi-empirical models // The Journal of Supercritical Fluids. – 2015. – V. 104. – P. 62-69.

140. Кислинская А. Ю. и др. Процесс микронизации эритромицина с помощью быстрого расширения сверхкритического раствора // «XIII Научно-практическая конференция с международным участием Сверхкритические флюиды: фундаментальные основы, технологии, инновации». – 2025. – С. 88-89.

141. Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств. – Москва. – URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/2/2-

1/favipiravir/?vers=3819&projects=Y&comments=y (дата обращения: 28.03.2026).

142. Sajadian S. A. et al. Solubility of favipiravir (as an anti-COVID-19) in supercritical carbon dioxide: An experimental analysis and thermodynamic modeling // The Journal of Supercritical Fluids. – 2022. – V. 183. – P. 105539.

143. Pawar R., Pathan A., Nagaraj S., Kapare H., Giram P., Wavhale R. Polycaprolactone and its derivatives for drug delivery // Polymers advanced technologies. – 2023. – V. 34, № 10. – P. 3296-3316.

144. Raina N., Pahwa R., Kour Khosla J., Gupta P., Gupta M. Polycaprolactone-based materials in wound healing applications // Polymer Bulletin. – 2022. – V. 79. – P. 7041-7063.

145. Ovaskainen L., Rodriguez-Meizoso I., Birkin N., Howdle S., Gedde U., Wågberg L., Turner Ch. Towards superhydrophobic coatings made by non-fluorinated polymers sprayed from a supercritical solution // The Journal of Supercritical Fluids. – 2013. – V. 77. – P. 134-141.

146. Rodríguez Rojo S., Martin A., Sáez Calvo E., Jose Cocero M. Solubility of Polycaprolactone in supercritical carbon dioxide with ethanol as co-solvent // Journal of Chemical & Engineering Data. – 2009. – V. 54, № 3. – P. 962-965.

147. Pessi J. et al. Controlled expansion of supercritical solution: a robust method to produce pure drug nanoparticles with narrow size-distribution // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – V. 105, № 8. – P. 2293-2297.