

УДК 66.083

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОНИЗАЦИИ ФАВИПИРАВИРА С ПОМОЩЬЮ ПРОЦЕССА БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО РАСТВОРА

© 2024 г. П. Ю. Цыганков^{а,*}, А. Ю. Кислинская^а, Е. А. Пашкин^а, Н. В. Меньшутина^а

^аРоссийский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

*e-mail: chemcom@muctr.ru

Поступила в редакцию 09.01.2024 г.

После доработки 31.05.2024 г.

Принята к публикации 01.06.2024 г.

Работа посвящена исследованию процесса быстрого расширения сверхкритических растворов для получения нано- и микрочастиц. В теоретическом анализе процесса представлены механизмы формирования частиц, базирующиеся на таких процессах, как пересыщение раствора, зародышеобразование, конденсация и коагуляция. Показано, что помимо давления и температуры на размер получаемых частиц оказывают влияние исходная концентрация микронизируемого вещества и конструкционные особенности установки. В экспериментальной части описана лабораторная установка для проведения процесса быстрого расширения сверхкритических растворов. Проведены эксперименты по микронизации фавипиравира при различных температурах и давлении. Средний размер исходных частиц составил 12.5 мкм, в результате микронизации размер полученных частиц находится в диапазоне от 0.45 до 1.07 мкм в зависимости от температуры и давления. Установлено, что одновременное повышение температуры и давления ведет к уменьшению размера частиц. По результатам рентгенофазового анализа было выявлено, что полученные частицы фавипиравира имеют аморфную структуру.

Ключевые слова: сверхкритическая микронизация, быстрое расширение сверхкритического раствора, степень пересыщения, зародышеобразование, коагуляция, конденсация, фавипиравир

DOI: 10.31857/S0040357124030108 EDN: BVROXR

ВВЕДЕНИЕ

Процессы микронизации с использованием сверхкритических флюидных технологий вызывают большой интерес в исследованиях, что связано в первую очередь с особыми свойствами сверхкритических флюидов (СКФ) [1]. За счет низкой вязкости, высокого коэффициента диффузии СКФ обеспечивают высокий массоперенос в диффузионных процессах, обладают плотностью, сравнительной с плотностью жидкости, и вместе с тем высокой растворяющей способностью [2, 3]. Кроме того, управляя основными параметрами процесса с использованием СКФ, такими как давление и температура, возможно получать частицы с заданными характеристиками [4].

Наиболее распространенным СКФ является диоксид углерода, который переходит в сверхкритическое состояние при относительно низких значениях давления (7.39 МПа) и темпе-

ратуры (304 К). Вместе с тем диоксид углерода негорюч, невзрывоопасен, нетоксичен, дешев [5, 6].

Растворяющая способность СКФ, в частности сверхкритического диоксида углерода (СК-СО₂), лежит в основе процесса быстрого расширения сверхкритических растворов (RESS). В данном процессе микронизируемое вещество растворяется в СК-СО₂ при заданных значениях давления и температуры, и далее полученный раствор распыляется через форсунку при резком уменьшении давления до атмосферного, что приводит к снижению плотности диоксида углерода и его растворяющей способности. При таких условиях диоксид углерода переходит в газовую фазу, и происходит формирование нано- и микрочастиц растворенного вещества [7].

В современной литературе большинство исследований процесса RESS посвящено микронизации активных фармацевтических субстанций (АФС) и композиций на их основе [7–9].

Это связано с тем, что многие АФС плохо растворимы в воде, имеют низкую скорость растворения, что приводит к пониженной биодоступности [10]. Эффективным решением проблемы низкой скорости растворения является уменьшение размера частиц АФС до микро- и наноразмеров [11].

К преимуществам процесса RESS перед другими методами микронизации можно отнести возможность получения частиц заданного размера с узким распределением [12]. Процесс RESS из-за низких значений критической температуры СК-СО₂ позволяет проводить микронизацию с термолабильными веществами и ограничить использование токсичных органических растворителей.

Несмотря на перспективность применения процесса RESS, выделяется ряд недостатков: ограниченное число веществ, которые растворяются в СК-СО₂, склонность получаемых частиц к агломерации. Однако данные недостатки могут быть преодолены с использованием соразтворителей, которые способны повышать растворимость в несколько раз, для предотвращения агломерации необходимо стабилизировать частицы в воде или другой жидкости с добавлением поверхностно-активных веществ и с помощью дополнительной обработки ультразвуком [13, 14]. При реализации процесса RESS необходимо учитывать, что во время резкого перепада давления при прохождении раствора через форсунку (эффект адиабатического дросселирования, Джоуля–Томпсона) происходит значительное снижение температуры, из-за чего необходимо обеспечивать нагрев дросселя [15].

Целью представленной работы является исследование микронизации фавипиравира с помощью процесса быстрого расширения сверхкритического раствора. В рамках поставленной цели была разработана установка для проведения данного процесса. Разработанная установка включает камеру расширения для эффективного сбора частиц и систему нагрева форсунки. В качестве микроизируемого вещества был выбран фавипиравир (6-фторо-3-гидроксипиразин-2-карбо-

ксамид) – лекарственное средство, которое относится к классу аналогов нуклеозидов. Обладает широким спектром активности против РНК-содержащих вирусов, включая вирусы гриппа А и В. В России фавипиравир включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Минздрава России. Микронизация фавипиравира является актуальной в связи с его плохой растворимостью в воде в соответствии с Фармакопейной статьей [16].

Для более глубокого понимания влияния различных параметров процесса (температуры, давления, концентрации микроизируемого вещества, размера сопла форсунки) на характеристики получаемых частиц (диаметр, морфологию, распределение по размерам) необходимо проведение теоретических исследований механизмов образования и роста частиц в ходе быстрого расширения.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Процесс быстрого расширения сверхкритического раствора состоит из нескольких последовательных стадий, на каждой из которых давление и температура различны (рис. 1). Растворение микроизируемого вещества при заданных параметрах ($T_{\text{раст}}$, $P_{\text{раст}}$) в сверхкритическом диоксиде углерода, далее прохождение раствора через сопло форсунки с обязательным подогревом ($T_{\text{форс}}$, $P_{\text{форс}}$) и распыление раствора в камере расширения ($T_{\text{расш}}$, $P_{\text{расш}}$) [17, 18].

После прохождения раствора через сопло форсунки при значительном уменьшении давления снижается плотность и вместе с ней растворяющая способность диоксида углерода. Уменьшение плотности приводит к пересыщению раствора и высоким скоростям зародышеобразования. После образования зародышей формирование частиц происходит в результате коагуляции, то есть роста за счет столкновения частиц, и конденсации – осаждения молекул на поверхность частиц.

Степень пересыщения зависит от равновесной мольной доли растворенного вещества при соответствующих температуре и давлении во

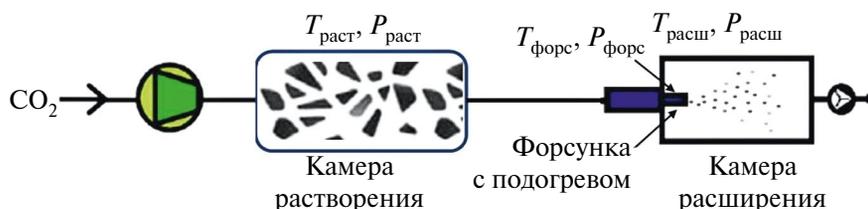


Рис. 1. Принципиальная схема процесса быстрого расширения сверхкритических растворов.

время распыления. Из теории зародышеобразования следует, что частицы меньшего размера образуются при более высокой степени пересыщения и более высокой скорости образования зародышей.

Скорость зародышеобразования J , то есть количество зародышей, образующихся в единицу времени, в единице объема определяется исходя из уравнений (1)–(4) [18]:

$$J = K \exp\left(-\frac{16\pi}{3} \frac{\Omega}{(\ln S)^2}\right), \quad (1)$$

$$K = \Theta \alpha_c v_{2,S} (\rho y_2 N_A)^2 \sqrt{\frac{2\sigma}{kT}}, \quad (2)$$

$$\Omega = \frac{(\sigma^3 v_{2,S}^2)}{(kT)^3}, \quad (3)$$

$$\sigma = [b_1 + b_2(T - 273,15)], \quad (4)$$

где Θ – коэффициент неизотермичности (равен 1 в случае разбавленных растворов); α_c – коэффициент конденсации (0,1); $v_{2,S}$ – молярный объем чистого твердого вещества, м³/моль; ρ – плотность раствора, кг/м³; N_A – число Авогадро, σ – межфазное натяжение растворенного вещества, мН/м; S – значение пересыщения; b_1, b_2 – константы, характерные для определенного вещества, Н/м; Н/м·К соответственно.

Предэкспоненциальный множитель K прямо пропорционален квадрату равновесной мольной доли растворенного вещества y_2 . Параметр Ω зависит от свойств чистого растворенного вещества, а на отношение $1/(\ln S)^2$ влияет y_2 и, следовательно, взаимодействие растворенного вещества с растворителем. В случае высокого пересыщения на скорость зародышеобразования влияет предэкспоненциальный множитель K , поскольку значение под экспонентой будет близко к единице.

Параметр степени пересыщения является движущей силой образования зародышей в процессе RESS. Степень пересыщения связана с разницей между соответствующими химическими потенциалами флюида и твердой фазы [уравнение (5)] [18, 19]:

$$\ln S = \frac{\mu_{1, \text{флюид}} - \mu_{2, \text{ТВ}}}{kT}, \quad (5)$$

где S – степень пересыщения; $\mu_{1, \text{флюид}}$ – химический потенциал флюида; $\mu_{2, \text{ТВ}}$ – химический потенциал растворенного вещества; k – посто-

янная Больцмана, Дж/К; T – абсолютная температура, К.

Степень пересыщения представляет собой функцию давления, температуры, коэффициента фугитивности и равновесной мольной доли растворенного вещества [19]. Было определено, что степень пересыщения растворенного вещества в неидеальной смеси определяется в соответствии с уравнением (6) [20]:

$$S = \frac{y_{2, \text{раст}}(T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}}) \times \varphi_2(y_{2, \text{раст}}, T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}})}{y_2(T, P) \times \varphi_2(y_2, T, P)}, \quad (6)$$

где $y_{2, \text{раст}}(T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}})$ – мольная доля растворенного вещества; $y_2(T, P)$ – равновесная мольная доля растворенного вещества;

$\varphi_2(y_{2, \text{раст}}, T_{\text{раст}}, P_{\text{раст}})$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в реальной смеси; $\varphi_2(y_2, T, P)$ – коэффициент фугитивности растворенного вещества в идеальной смеси.

При $S = 1$ соответствующая система находится в состоянии термодинамического равновесия. Гомогенное зародышеобразование чистого вещества или фазовые переходы могут происходить только в том случае, если ненасыщенный раствор ($S < 1$) при быстром расширении, минуя состояние насыщения (состояние равновесия растворенного вещества – СКФ), переходит в пересыщенный раствор ($S > 1$).

Переменные y_2 и φ_2 могут быть рассчитаны с помощью кубического уравнения состояния Пенга–Робинсона, представленного через коэффициент сжимаемости газа [21, 22].

Растворимость твердого вещества в СКФ является одним из основных параметров при получении частиц методом RESS. Полная модель процесса RESS требует учета растворимости вещества в СКФ, которая позволяет рассчитать степень пересыщения и скорость зародышеобразования. По уравнению (7) рассчитывается растворимость микронизируемого вещества в сверхкритическом флюиде при заданных значениях температуры и давления при условии, что растворимость флюида в твердом веществе пренебрежимо мала:

$$y_2(T, P) = \frac{P_{2, \text{суб}}(T) \times \varphi_{2, \text{суб}}(T, P_{2, \text{суб}})}{P \times \varphi_2(y_2, T, P)} \times \exp\left(\frac{v_{2,S}(P - P_{2, \text{суб}}(T))}{R \times T}\right), \quad (7)$$

где $P_{2, \text{суб}}(T)$ – давление сублимации твердого

тела при температуре T ; $\Phi_{2, \text{суб}}(T, P_{2, \text{суб}})$ – коэффициент фугитивности при давлении сублимации; $\Phi_2(y_2, T, P)$ – коэффициент фугитивности для твердого вещества в среде СКФ; $v_{2, \text{с}}$ – молярный объем твердого вещества, $\text{м}^3/\text{моль}$.

Для нахождения коэффициента фугитивности растворенного вещества уравнение Пенга–Робинсона в виде кубического преобразуется в систему уравнений, более подробно представленных в работе [21, 22].

В работе [19] были получены графики распределения степени пересыщения и скорости образования зародышей по длине форсунки и камеры расширения. Максимальные значения степени пересыщения достигаются после прохождения раствора через форсунку. В камере расширения, где температура, давление и, соответственно, плотность резко уменьшаются, растворимость твердого вещества в СКФ снижается, а степень пересыщения возрастает. Для образования зародышей требуется высокое значение степени пересыщения и соответствует максимальной степени пересыщения.

Образование частиц по механизму конденсации соответствует уравнению (8), подробно представленному в работе [23]:

$$F(g) = \left(48\pi^2 g v_2^s\right)^{1/3} D \left(N^2 - N_2^{eq}(g)\right) \left(\frac{1 + Kn}{1 + 1.71Kn + 1.333Kn^2}\right) \Lambda, \quad (8)$$

где g – количество молекул в частице; $N_2^{eq}(g)$ – равновесная концентрация на поверхности сферической g размерной частицы; Λ – параметр функции конденсации, характеризующий конденсацию молекулярных кластеров осаждаемого вещества на частицах.

Для расчета механизма коагуляции (уравнения 9–10) необходимо учесть, что две частицы сталкиваются с более крупной частицей, а также частоту столкновений этих частиц:

$$\tilde{\beta}_{fm} = B_2 \left(\frac{1}{\tilde{V}} + \frac{1}{\bar{V}}\right)^{1/2} \left(V^{1/3} + \bar{V}^{1/3}\right)^2, \quad (9)$$

$$B_2 = (3/4\pi)^{1/6} \left(6K_B T V_{2, \text{molecule}} / m_{2, \text{molecule}}\right)^{1/2}. \quad (10)$$

Функция частоты столкновений в соответствии с работой [24] определяется по уравнению (11):

$$\tilde{\beta}_c = B_4 \left(\frac{C(\tilde{V})}{\tilde{V}^{1/3}} + \frac{C(\bar{V})}{\bar{V}^{1/3}}\right) \left(\tilde{V}^{1/3} + \bar{V}^{1/3}\right), \quad (11)$$

где $B_4 = \frac{2K_B T}{3\mu}$; $C(V) = 1 + \frac{B_5 \lambda}{r}$ – поправочный коэффициент Каннингема; $B_5 = 1.257$.

Совокупность уравнений зародышеобразования, конденсации и коагуляции позволяет определить изменение концентрации частиц во времени и, используя численные методы, получить распределения частиц по размерам при соответствующем давлении и температуре [19, 25, 26]. При уменьшении расстояния распыления в камере расширения образуются частицы меньшего размера [18, 19, 27].

Таким образом, размер получаемых частиц зависит от параметров процесса, таких как давление, температура, диаметр сопла форсунки. Основываясь на расчетных данных процесса RESS из различных научных источников, можно сделать вывод о том, что на распределение частиц по размерам и их морфологию в большей степени оказывают влияние давление, температура растворения. Повышение давления способствует увеличению плотности СК- CO_2 , тем самым улучшая его растворяющую способность и, следовательно, концентрацию вещества в СК- CO_2 , что приводит к более высокой степени пересыщения и скорости зародышеобразования в ходе расширения. При совместном увеличении давления и температуры происходит образование более мелких частиц.

При исследовании процесса быстрого расширения сверхкритических растворов проведение расчетов с использованием математических моделей необходимо для понимания фазового поведения системы на каждой из основных стадий. Расчеты позволяют определить влияние ключевых параметров процесса на растворимость вещества в СК- CO_2 , степень пересыщения, зародышеобразование, конденсации и коагуляции. В свою очередь, совокупность этих процессов влияет на конечные свойства получаемых частиц: размер, форму, распределение частиц по размерам, агломерацию.

В литературе нет данных по микроНИЗАЦИИ фавипиравира с помощью процесса RESS, однако в работе [28] сообщается о результатах исследования зависимости растворимости фавипиравира в сверхкритическом диоксиде углерода от давления и температуры.

Исходя из данных растворимости фавипиравира в СК- CO_2 , были выбраны температуры и давления процесса, представленные в табл. 1.

В данной работе давление варьировалось от 15 до 21 МПа. Ограничение давления в 21 МПа связано с конструктивными особенностями аппарата высокого давления. Для исследования влияния параметров процесса на размер получаемых частиц был выбран диапазон температур от 318 до 338 К.

Таблица 1. Параметры проведения микронизации фавипиравира

№	T, К	P, МПа	$\rho(\text{CO}_2)$, кг/м ³	Растворимость ($\cdot 10^{-4}$), моль/моль
1		15	743,17	0,80
2	318	18	790,18	1,30
3		21	823,70	2,72
4		15	654,94	0,60
5	328	18	724,13	1,39
6		21	768,74	3,21
7		15	555,23	0,37
8	338	18	651,18	1,32
9		21	709,69	3,92

При постоянной температуре и увеличении давления происходит прямое увеличение плотности СК-СО₂ и растворимости в нем фавипиравира. При постоянном давлении, равном 15 МПа, увеличение температуры приводит к уменьшению плотности и, следовательно, растворимости фавипиравира [28]. Однако в литературных источниках подтверждается существование точки перехода, соответствующей определенному давлению и температуре, выше которой с ростом температуры растворимость вещества в СК-СО₂ увеличивается [29, 30]. Доминирующее влияние на такое изменение растворимости оказывает давление насыщенных паров растворенного вещества, которое возрастает с увеличением температуры, в результате чего повышается концентрация растворенного вещества в СК-СО₂. Для фавипиравира такая точка находится в интервале от 18 до 21 МПа, выше которой, несмотря на снижение плотности, с ростом температуры происходит увеличение растворимости фавипиравира.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Была разработана лабораторная установка для проведения процесса быстрого расширения сверхкритических растворов. Для устранения замерзания форсунки вследствие эффекта Джоуля–Томпсона была разработана конструкция, обеспечивающая нагрев и контроль температуры непосредственно вблизи форсунки. Конструкция предусматривает 4 отверстия для патронных нагревателей, резьбовое отверстие для форсунки и дополнительное – для термопары.

Камера расширения обеспечивает сбор частиц на фильтре, который установлен в нижней части камеры. Для распыления использовалась форсунка фирмы Schlick Modell 553 S с факелом распыла “полный конус”, углом распыления 30° и диаметром сопла 300 мкм. В справочных данных представлена информация о том, что на рас-

стоянии 15 см от форсунки факел распыла имеет ширину 8 см.

Исходя из этих данных была выбрана камера с высотой 15 см и внутренним диаметром 10 сантиметров. В качестве корпуса использован смотровой диоптр объемом 500 мл, с прозрачной

**Рис. 2.** Внешний вид камеры расширения.

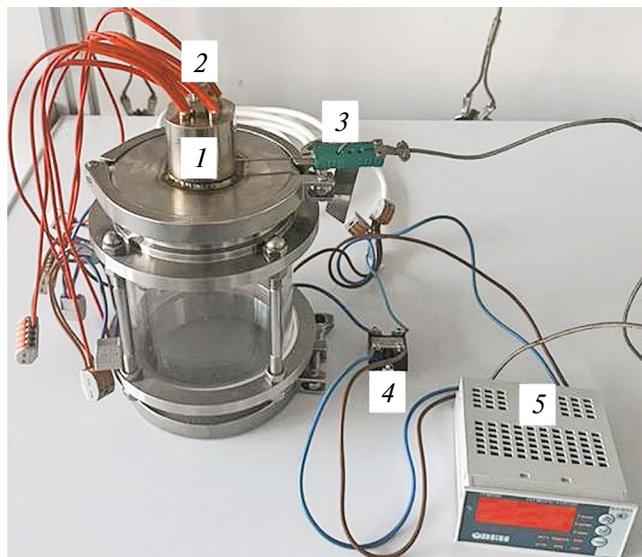


Рис. 3. Камера расширения с встроенной нагревательной системой: 1 – крышка с конструкцией для размещения патронных нагревателей, термопары и форсунки; 2 – патронные нагреватели; 3 – термопара; 4 – твердотельное реле; 5 – терморегулятор.

стеклянной стенкой, которая обеспечивает возможность наблюдения за процессом распыления. Верхняя крышка соединена с камерой расширения кламповым соединением.

Внешний вид камеры расширения представлен на рис. 2.

В камере расширения частицы оседают в нижней части на фильтре из стекловолна с диаметром пор 0.2 мкм. Выход газообразного CO_2 осуществляется в нижней части камеры через

перфорированную крышку, которая была напечатана на 3D-принтере (Wanhao duplicator 6, Китай). В качестве материала был использован полилактид.

В работе была разработана электрическая система нагрева для предотвращения замерзания форсунки в ходе расширения (рис. 3).

В нагревательной системе установлена термопара, управляющее воздействие производит терморегулятор, который проводит сравнение полученного значения температуры с заданным на уставке. В случае различия значений терморегулятор подает регулирующее воздействие на твердотельное реле, от которого оно поступает на патронные нагреватели.

Принципиальная схема установки для проведения процесса RESS представлена на рис. 4.

Микронизируемое вещество предварительно загружается в аппарат высокого давления (11). Из баллона (1) при открытии шарового вентиля диоксид углерода через фильтр (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 фильтр и редуктор. Давление на линии поступления сжатого воздуха к насосу показывает манометр на редукторе. Отношение давления на редукторе к давлению на линии нагнетания – 1 : 40.

От насоса диоксид углерода поступает в нагревательный теплообменник (8), в котором происходит его переход в сверхкритическое состояние.

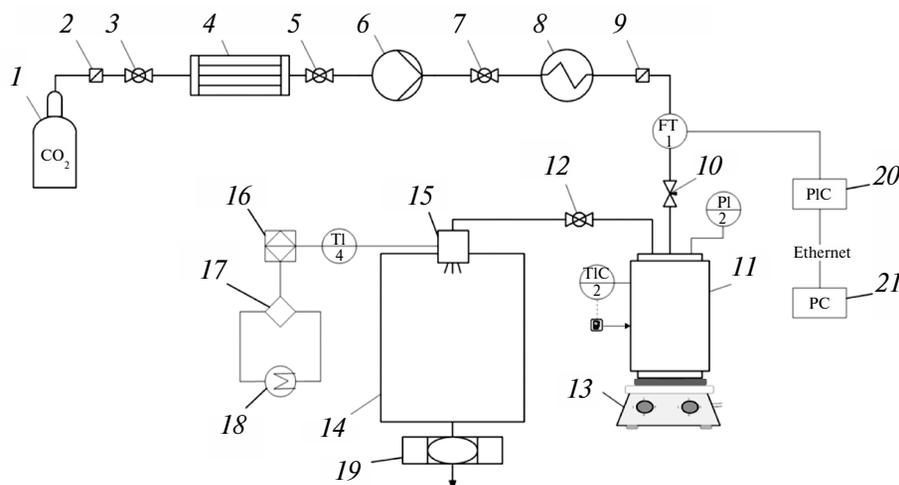


Рис. 4. Схема установки для проведения процесса RESS: 1 – баллон с диоксидом углерода; 2, 9 – фильтр; 3, 5, 7, 12 – шаровый вентиль; 4 – конденсатор; 6 – насос высокого давления; 8 – нагревательный теплообменник; 10 – игольчатый вентиль; 11 – аппарат высокого давления с нагревательной рубашкой; 13 – магнитная мешалка; 14 – камера расширения; 15 – распылительная форсунка с обогревом; 16 – терморегулятор; 17 – твердотельное реле; 18 – патронные нагреватели; 19 – фильтр; 20 – программируемый логический контроллер; 21 – персональный компьютер.

Далее СК-СО₂ поступает в аппарат высокого давления (11), объем которого 60 мл, и нагревается с помощью нагревательной рубашки. В аппарате высокого давления происходит растворение вещества. Для интенсификации процесса растворения установлена магнитная мешалка. Давление в камере растворения регистрируется манометром РИ 2. Температура регулируется за счет нагревательной системы, состоящей из термопары, встроенной в аппарат высокого давления и подключенной к регулятору (ТРС 3), который подает регулирующее воздействие на нагревательную рубашку, плотно контактирующую с аппаратом высокого давления.

Из емкости высокого давления при открытии игольчатого вентиля (12) через форсунку (15) сверхкритический диоксид углерода с растворенным 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.

Первым этапом микронизации с помощью процесса RESS является загрузка фавипиравира в аппарат высокого давления. Далее в аппарат подается диоксид углерода и достигаются необходимые параметры: давление 15–21 МПа и температура 318–338 К.

Следующий этап процесса – растворение фавипиравира в СК-СО₂ в течение 40 мин. Магнитная мешалка используется для интенсификации процесса растворения.

Распыление раствора диоксида углерода и фавипиравира проводилось в импульсном режиме, что связано с конструкционными особенностями установки. Всего было произведено 10 импульсов с интервалом 5 мин, продолжительность каждого импульса составляла 5 сек. Полученные частицы осаждались на фильтре в нижней части камеры расширения.

Морфологию полученных образцов исследовали с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JSM-6510LV (JEOL, Япония) в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. Анализируемые образцы фиксировали на алюминиевый держатель образцов с помощью 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 100 000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам эксперимента были проведены аналитические исследования для оценки формы и размера исходных частиц фавипирави-

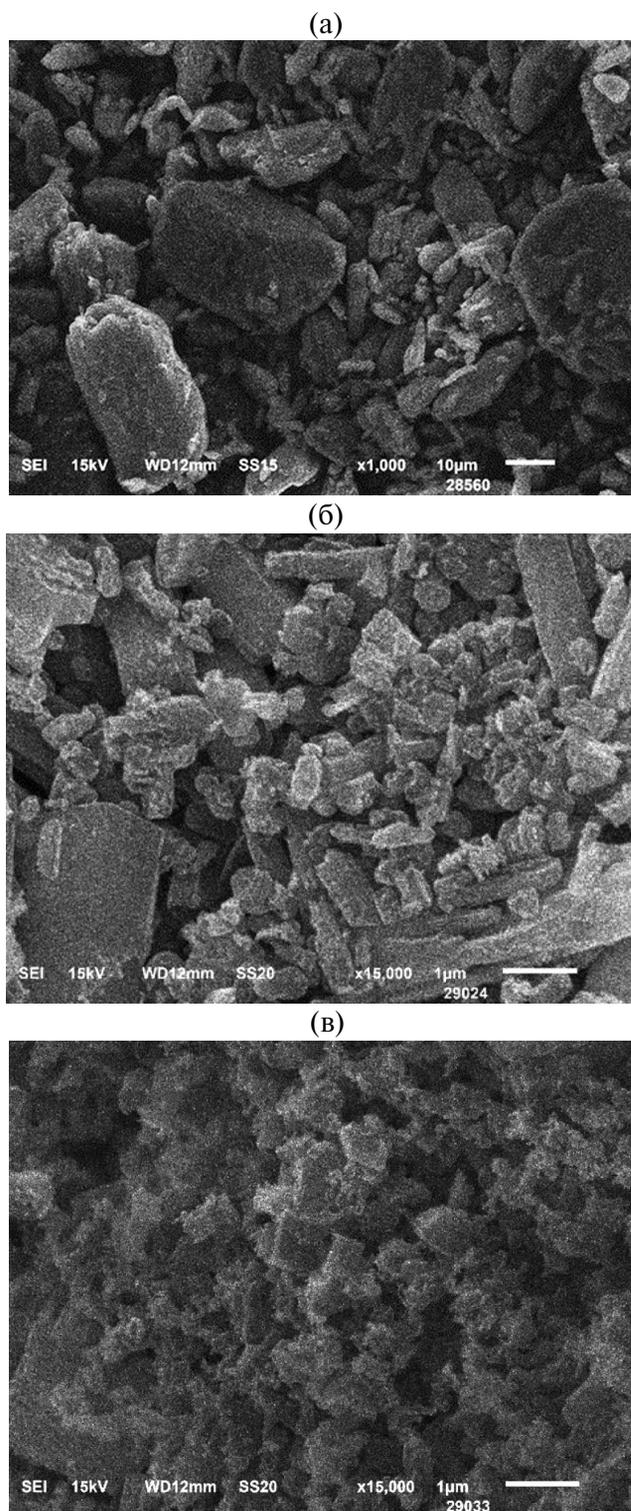


Рис. 5. СЭМ-изображения частиц фавипиравира: а – до микронизации; полученных в ходе процесса RESS при б – 328 К и 21 МПа; в – 338 К и 21 МПа.

ра и частиц после процесса RESS с использованием СЭМ (рис. 5), получены графики распределения частиц по размерам.

Фавипиравир до микронизации представлен в виде крупных частиц неоднородной формы (рис. 5а). Частицы фавипиравира, микронизированные с помощью RESS, представлены в виде агломератов, однако размер отдельных частиц составляет менее 1 мкм (рис. 5б, в).

При параметрах 318 и 328 К, 15 МПа выход частиц после процесса RESS был наименьшим, что связано с низкой растворимостью фавипиравира в СК-СО₂ (менее $1 \cdot 10^{-4}$ моль/моль), поэтому для частиц, полученных при этих параметрах, результаты не представлены.

С помощью программы ImageJ были обработаны СЭМ-изображения и построены дифференциальные графики распределения частиц микронизированного фавипиравира по размерам в программной среде Origin Pro. Были проведены три серии экспериментов при 318, 328, 338 К и 18, 21 МПа; 338 К и 15 МПа, и построены графики распределения частиц по размерам по средним значениям (рис. 6).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что размер частиц зависит как от давления, так и температуры. При увеличении давления увеличивается растворимость фавипиравира в СК-СО₂ и, следовательно, увеличивается степень перенасыщения, что приводит к уменьшению размера частиц в ходе распыления. Так, средний размер частиц до микронизации составил 12.5 мкм, после процесса RESS при постоянной температуре 318 К и увеличении давления с 18 до 20 МПа размер полученных частиц уменьшился с 0.89 до 0.6 мкм, при постоянной температуре 328 К и увеличении давления с 18 до 21 МПа – 0.85 и 0.55 мкм соответственно, при постоянной температуре 338 К и давлениях 15, 18, 21 МПа средний размер частиц составил 1.07, 0.8, 0.45 мкм.

Для определения фазового состава частиц был проведен рентгенофазовый анализ на дифрактометре (ВТХ Olympus, Япония) для исходных и микронизированных частиц фавипиравира. Результаты показаны для частиц с наименьшим размером, полученных при 338 К и 21 МПа (рис. 7), так как при других параметрах интен-

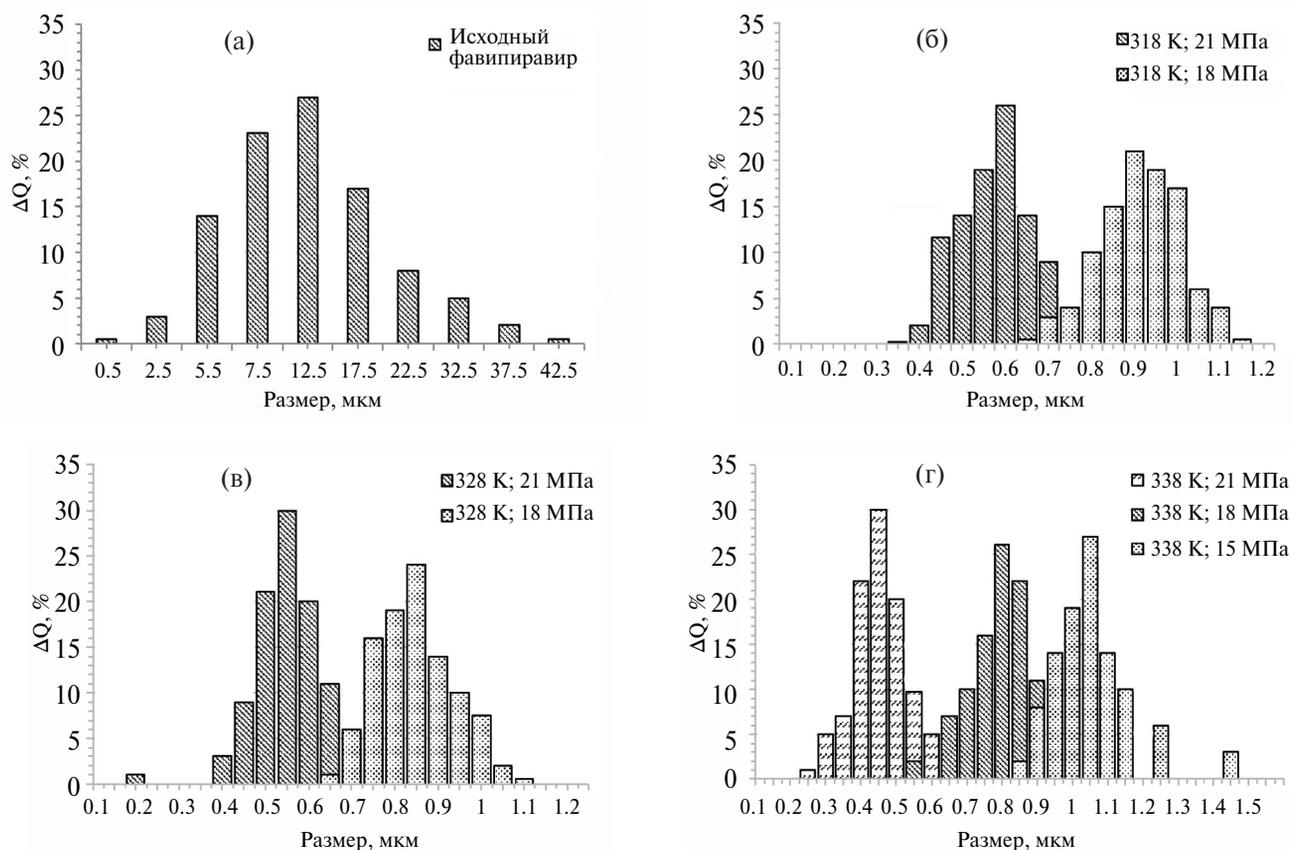


Рис. 6. Графики распределения частиц по размерам: (а) исходного фавипиравира; (б) микронизированного при 318 К и 15; 18 МПа; (в) при 328 К и 15; 18 МПа; (г) – 338 К и 15; 18; 21 МПа.

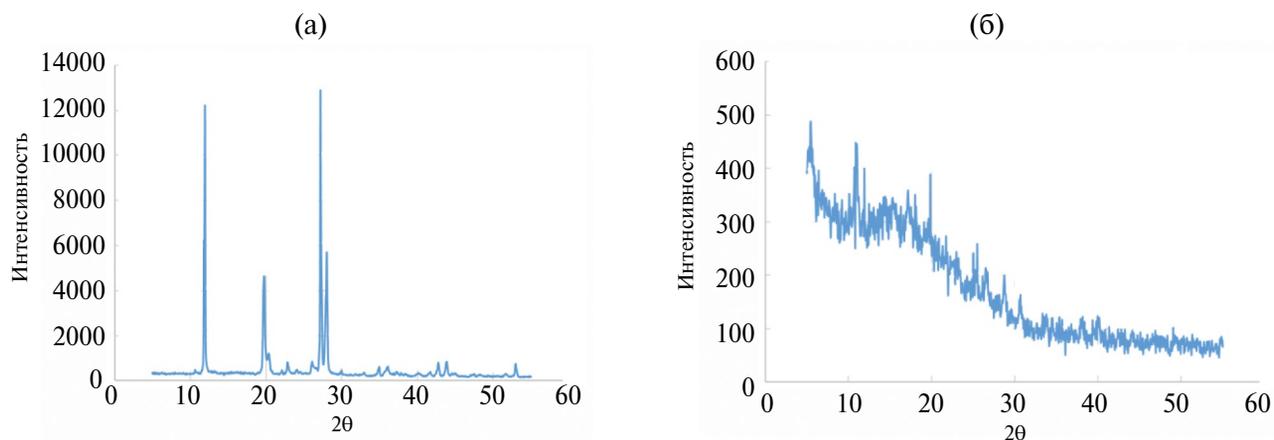


Рис. 7. Спектры исходных (а) и микронизированных с помощью RESS (б) частиц фавипиравира.

сивность и характер спектров изменялись незначительно.

Наличие острых пиков, имеющих высокое значение интенсивности, свидетельствует о кристаллической структуре исходного фавипиравира. Установлено, что интенсивность пиков уменьшилась с 12 841 для исходных частиц (рис. 7а) до 448 для частиц, микронизированных с помощью RESS (рис. 7б), что говорит о том, что полученные частицы представлены преимущественно в аморфной форме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлены теоретические основы процесса получения частиц с помощью быстрого расширения сверхкритических растворов. Показано, что конечный размер частиц зависит от параметров процесса, таких как давление и температура, изменение которых оказывает влияние на растворимость вещества в СК-СО₂. При этом по отдельности влияние температуры и давления на плотность СК-СО₂ и растворимость вещества в нем имеет обратный характер. С увеличением давления увеличивается плотность СК-СО₂ и растворимость вещества в нем. Ниже давления, соответствующего точке перехода, с увеличением температуры уменьшается плотность и растворимость вещества в СК-СО₂. Выше данного давления с увеличением температуры плотность уменьшается, но растворимость вещества в СК-СО₂ увеличивается из-за влияния давления насыщенного пара вещества. Увеличение растворимости приводит к повышению концентрации вещества в СК-СО₂, увеличению степени пересыщения и росту скорости зародышеобразования, в результате чего формируются частицы меньшего размера.

Представлена разработанная установка, которая состоит из камеры растворения, камеры расширения для эффективного сбора частиц, системы нагрева форсунки, позволяющей нивелировать эффект адиабатического дросселирования. С помощью данной установки был проведен процесс быстрого расширения сверхкритических растворов для микронизации фавипиравира при следующих параметрах: температура на стадии растворения – 318, 328, 338 К, давление – 15, 18, 21 МПа.

Представленные теоретические зависимости размера частиц от давления, температуры процесса и растворимости вещества в СК-СО₂ подтверждаются результатами экспериментальных исследований. Установлено, что при температуре 318 К увеличение давления с 18 до 21 МПа приводит к увеличению растворимости и степени пересыщения и уменьшению среднего размера частиц с 0.89 до 0.6 мкм; при температуре 328 К и увеличении давления с 18 до 21 МПа – с 0.85 до 0.55 мкм, при постоянной температуре 338 К и давлениях 15, 18, 21 МПа средний размер частиц составил 1.07, 0.8, 0.45 мкм.

Частицы после RESS имеют преимущественно аморфную форму, о чем свидетельствует наличие аморфного плато на дифрактограмме.

Работа выполнена в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0004).

ОБОЗНАЧЕНИЯ

СКФ	сверхкритический флюид
СК-СО ₂	сверхкритический диоксид углерода
RESS	быстрое расширение сверхкритического раствора
АФС	активная фармацевтическая субстанция
СЭМ	сканирующий электронный микроскоп

$T_{\text{раст}}$	температура растворения микро-низируемого вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, К
$P_{\text{раст}}$	давление растворения микро-низируемого вещества в сверхкритическом диоксиде углерода, МПа
$T_{\text{форс}}$	температура форсунки, К
$P_{\text{форс}}$	давление форсунки, МПа
$T_{\text{расш}}$	температура при расширении, К
$P_{\text{расш}}$	давление при расширении, МПа

ИНДЕКСЫ

- 1 сверхкритический флюид
- 2 растворенное вещество

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vorobei A.M., Parenago O.O.* Получение микро- и наночастиц с помощью сверхкритических флюидных технологий // Журнал физической химии. 2021. Т. 95. № 3. С. 300. [*Vorobei A.M., Parenago O.O.* Using supercritical fluid technologies to prepare micro- and nanoparticles // Russian Journal of Physical Chemistry A. 2021. V. 95. P. 407.]
2. *Gumerov F.M., Sabirzyanov A.N., Gumerova G.I.* Sub- and supercritical fluids in polymer processing processes. Kazan: Feng, 2000.
3. *Esfandiari N.* Production of micro and nano particles of pharmaceutical by supercritical carbon dioxide // J. Supercritical Fluids. 2015. V. 100. P. 129.
4. *Гильмутдинов И.М., Сабирзянов А.Н., Гумеров Ф.М.* Влияние плотности растворителя и геометрии канала на морфологию и размер получаемых микро- частиц в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора // Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2008. Т. 3. № 1. С. 43.
5. *Tsai W.C., Rizvi S.S.H.* Liposomal microencapsulation using the conventional methods and novel supercritical fluid processes // Trends in Food Science & Technology. 2016. V. 55. P. 61.
6. *Kumar R. et al.* A critical review on the particle generation and other applications of rapid expansion of supercritical solution // Int. J. Pharm. 2021. V. 608. P. 121089.
7. *Kankala R.K. et al.* Supercritical fluid (SCF)-assisted fabrication of carrier-free drugs: an eco-friendly welcome to active pharmaceutical ingredients (APIs) // Adv. Drug Del. Rev. 2021. V. 176. P. 113846.
8. *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.
9. *Padrela L. et al.* Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals—a comprehensive review // Adv. Drug Del. Rev. 2018. V. 131. P. 22.
10. *Блынская Е.В. и др.* Способы улучшения растворимости труднорастворимых фармацевтических субстанций // Фармация. 2017. Т. 66. № 6. С. 15.
11. *Abuzar S.M. et al.* Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process // Int. J. Pharm. 2018. V. 538. № 1–2. P. 1.
12. *Гильмутдинов И.М. и др.* Диспергирование полимерных материалов с использованием сверхкритических флюидных сред // Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2009. Т. 4. № 3. С. 25. [*Gil'mutdinov I.M. et al.* The dispersion of polymeric materials with the use of supercritical fluids // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2009. V. 3. P. 1145.]
13. *Türk M., Lietzow R.* Formation and stabilization of sub-micron particles via rapid expansion processes // J. Supercritical Fluids. 2008. V. 45. № 3. P. 346.
14. *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 // J. Supercritical Fluids. 2021. V. 170. P. 105163.
15. *Gomes M.T.M.S. et al.* Trends on the rapid expansion of supercritical solutions process applied to food and non-food industries // Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture. 2019. V. 10. № 2. P. 82–92.
16. Институт фармакопей 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 01.03.2024).
17. *Chen B.Q. et al.* Continuous nanonization of Ionid-amine by modified-rapid expansion of supercritical solution process // J. Supercritical Fluids. 2018. V. 133. P. 486.
18. *Türk M.* Particle synthesis by rapid expansion of supercritical solutions (RESS): Current state, further perspectives and needs // J. Aerosol Sci. 2022. V. 161. P. 105950.
19. *Bagheri H. et al.* Numerical solution of particle size distribution equation: Rapid expansion of supercritical solution (RESS) process // Particuology. 2021. V. 57. P. 201.
20. *Türk M.* Influence of thermodynamic behaviour and solute properties on homogeneous nucleation in supercritical solutions // J. Supercritical Fluids. 2000. V. 18. № 3. P. 169.
21. *Ghoreishi S.M., Komeili S.* Modeling of fluorinated tetraphenylporphyrin nanoparticles size design via rapid expansion of supercritical solution // J. Supercritical Fluids. 2009. V. 50. № 2. P. 183.
22. *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.
23. *Гильмутдинов И.М.* Термодинамика процессов дросселирования, десорбции и импрегнации сверхкритических растворов и расплавов с образованием высокодисперсных нано-, субмикро-, микро-размерных 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. Казань, 2021. 390 с.
24. *Liu J., Amberg G., Do-Quang M.* Numerical simulation of particle formation in the rapid expansion of supercritical solution process // *J. Supercritical Fluids*. 2014. V. 95. P. 572.
25. *Ghoreishi S.M., Komeili S.* Modeling of fluorinated tetraphenylporphyrin nanoparticles size design via rapid expansion of supercritical solution // *J. Supercritical Fluids*. 2009. V. 50. № 2. P. 183.
26. *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.
27. *Rostamian H., Lofollahi M.N.* Production and characterization of ultrafine aspirin particles by rapid expansion of supercritical solution with solid co-solvent (RESS-SC): Expansion parameters effects // *Particulate Sci. Technol.* 2019.
28. *Sajadian S.A. et al.* Solubility of favipiravir (as an anti-COVID-19) in supercritical carbon dioxide: An experimental analysis and thermodynamic modeling // *J. Supercritical Fluids*. 2022. V. 183. P. 105539.
29. *Oparin R.D., Vorobyev E.A., Kiselev M.G.* A new method for measuring the solubility of slightly soluble substances in supercritical carbon dioxide // *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2016. V. 10. P. 1108.
30. *Bagheri H. et al.* Supercritical carbon dioxide utilization in drug delivery: Experimental study and modeling of paracetamol solubility // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022. V. 177. P. 106273.