

Введение Получение микро- и наночастиц фармацевтических субстанций является актуальной проблемой современной медицины. Одним из методов получения фармацевтических препаратов высокой чистоты является метод быстрого расширения сверхкритических растворов (метод RESS). Этот метод позволяет управлять средним размером и морфологией частиц фармацевтических субстанций, изменяя параметры процесса и условия расширения. В этой работе процесс RESS применяется для микронизации ибупрофена и метилпарабена. В области свободной струи происходит три важных физических процесса (зародышеобразование, конденсация и коагуляция), что влияет на развитие распределения размеров частиц. Параметры свободной струи, такие как плотность, давление, температура, скорость и явления в процессе истечения (турбулентность, ударные волны, смешение с фоновыми газам) имеют влияние на параметры получившихся частиц. Исследуется процесс роста частиц в свободной струе в направлении движения ибупрофена и метилпарабена. Экспериментальная часть В процессе RESS (рис. 1) первоначально твердое вещество растворяется в сверхкритическом флюиде, затем расширяется в атмосферные условия через нагреваемое расширительное устройство. В результате больших пресыщений образуется большое количество стабильных зародышей, способных к дальнейшему росту. При сбросе давления растворитель переходит в газообразное состояние, а вещество осаждается в виде мелкодисперсного аэрозоля на пластину. Для проведения опытов в настоящей работе использована модернизированная установка RESS-100 [1,2]. Для проведения экспериментального исследования процесса роста частиц в свободной струе в направлении движения была сконструирована камера расширения из стали марки 12X18H9T (рис.2). Рис. 1 - Принципиальная схема RESS процесса Рис. 2 - Камера расширения Конструкция камеры расширения позволяет изменять расстояние от выходного сечения канала до предметного стекла, а также угол наклона предметного стекла к оси свободной струи. Частицы проанализированы на оптическом микроскопе МИНИМЕД-501, обеспечивающем увеличение от 40 до 1000 раз. Микроскоп позволяет анализировать частицы в микронном диапазоне размеров. Вещество после диспергирования попадает в виде монослоя на предметное стекло, изображение на котором через объектив микроскопа фиксируется на фотокамеру. Далее производится обработка графического изображения, которое осуществляется с помощью программы AxioVision фирмы CarlZeiss. Материалы В настоящей работе в качестве осаждаемого вещества используются ибупрофен и метилпарабен. Ибупрофен (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота[1] = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>), бесцветный кристаллический ибупрофен представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. Метилпарабен - бесцветный кристаллический метилпарабен, 99% CAS no: 99-76-3. В качестве растворителя в процессе RESS используется диоксид углерода с чистотой 99% (ГОСТ 8050-85).

Результаты экспериментов Преимуществом RESS процесса является то, что морфологией и средним размером частиц можно управлять, регулируя параметры процесса. Процесс RESS протекает в сверхкритическом флюиде при высоких значениях скорости потока (порядка 300 м/с) в микронных каналах и в свободной струе сложной геометрии, что сопровождается зародышеобразованием, ростом и коагуляцией частиц в турбулентном потоке, поверхностными явлениями при сверхкритических параметрах состояния, разрушением частиц ударными волнами, тепловыми эффектами растворения и тепло-массообменом со стенкой и фоновым веществом. На процесс формирования субмикронных и наночастиц в процессе расширения влияют также масса и структура молекул растворяемого вещества, его физико-химические свойства: плотность, теплоемкость, летучесть и коэффициент поверхностного натяжения на границе «растворенное вещество - сверхкритический растворитель». В настоящей работе на установке RESS-100 была проведена серия экспериментов по получению частиц метилпарабена и ибупрофена при параметрах процесса  $P = 25$  МПа,  $T_{нас} = 50$ °C,  $T_{ур} = 70$ °C, исследовался процесс роста частиц в свободной струе в направлении движения. Диаметр канала  $D = 80$  мкм, длина канала 300 мкм. Результаты представлены в таблице 1. и на рис.3., где  $L$ -расстояние до пластины,  $D$ -диаметр канала. Таблица 1 - Влияние расстояния распыления на средний размер частиц  $L/D$  Ср. размер частиц, метилпарабен, мкм Ср. размеры частиц, ибупрофен, мкм

$L/D$	Ср. размер частиц, метилпарабен, мкм	Ср. размеры частиц, ибупрофен, мкм
250	3,08	3,30
437,5	3,22	3,60
625	3,77	4,28
937,5	4,17	4,82
1250	4,94	5,47

Из рис. 3 явно видно, что изменение  $L/D$  от 250 до 1250 при давлении 25 МПа, при длине капилляра 300 мкм, приводило к увеличению среднего размера частиц метилпарабена и ибупрофена. Рис. 3 - Влияние расстояния распыления на средний размер частиц при  $P = 25$  МПа,  $T_{нас} = 50$ °C,  $T_{ур} = 70$ °C В ходе расширения растворенное вещество конденсируется на зародышах и образует субмикронные и наночастицы. Параллельно с ростом зародышей протекает и процесс образования критических зародышей, а также коагуляция между субмикронными и наночастицами. После выхода из расширительного устройства поток флюида встречается с диском Маха (сечение потока, в котором число Маха равно единице), где разрушаются кластеры и некоторые частицы, образовавшиеся в результате коагуляции. В настоящей работе исследуется свободная струя за диском Маха. Далее процесс расширения происходит в свободной струе, где флюид встречается с фоновым газом. В свободной струе, из-за более низких скоростей начинает преобладать процесс коагуляции, а процесс образования критических зародышей сводится к минимуму. В атмосферных условиях диоксид углерода переходит в газообразное состояние, а твердое вещество полностью осаждается. В результате получают частицы, свободные от остаточного растворителя. Пример поля течения и структуры ударной волны показан на рис. 4 [3-5]. а б Рис. 4 - Расширение свободной струи

CO<sub>2</sub> (T<sub>0</sub>=70С, P<sub>0</sub>= 80 бар) (а) профили плотности расчёт (б) оптический эксперимент [3] Когда расстояние распыления меньше 20 мм ( L/D500), время, которое частицы находятся в области роста находится в пределах 10-5 с. Ввиду этого столкновение с поверхностью сбора помогает избежать роста частиц. При увеличении дистанции распыления и соответственно времени нахождения частиц в области свободной струи на конечное распределение частиц по размерам влияет также конденсация и коагуляция. При этом аналогично предыдущим работам авторов [1,2] во всех экспериментальных точках средний размер частиц метилпарабена оказался меньше среднего размера частиц ибупрофена. Выводы Проведена серия экспериментов по получению частиц метилпарабена и ибупрофена при параметрах процесса P =25 МПа, T<sub>нас</sub>=50 оС, T<sub>ур</sub>=70 оС при L/D от 250 до 1250, где L-расстояние до пластины, D-диаметр канала. Эксперименты показали увеличение роста частиц по ходу движения свободной струи, когда расстояние распыления меньше 20 мм ( L/D500), время, которое частицы находятся в области роста находится в пределах 10-5 с. Ввиду этого столкновение с поверхностью сбора помогает избежать роста частиц.