

И. И. Гильмутдинов, Т. Х. Блинов, Р. М. Минимуллин,
И. В. Кузнецова, И. М. Гильмутдинов, А. Н. Сабирзянов

ИССЛЕДОВАНИЕ РОСТА ЧАСТИЦ В СВОБОДНОЙ СТРУЕ В ПРОЦЕССЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО РАСТВОРА

Ключевые слова: сверхкритический флюид, метилпарабен, ибупрофен, RESS, микрочастицы.

В данной статье представлены результаты диспергирования метилпарабена, ибупрофена методом быстрого расширения сверхкритических растворов (Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)). Исследован процесс роста частиц ибупрофена и метилпарабена в свободной струе в направлении движения. Эксперименты показали увеличение роста частиц по ходу движения свободной струи.

Key words: supercritical fluid, methylparaben, ibuprofen, RESS, microparticles.

This article presents the results of the dispersion of methylparaben, ibuprofen by the rapid expansion of supercritical solutions (RESS). The process of particle growth ibuprofen and methylparaben in a free jet in the direction of motion. The experiments have shown an increase in the growth of particles in course of movement of the free jet.

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 (зарождение, 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 газом) 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).

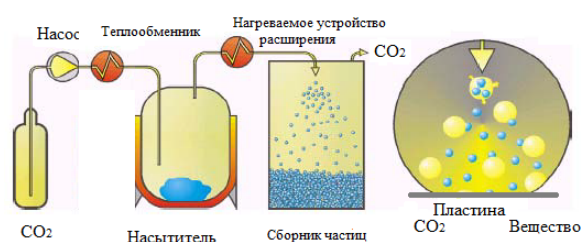


Рис. 1 - Принципиальная схема RESS процесса



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] = $C_{13}H_{18}O_2$, 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 растворимого 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, $T_{\text{нас}}=50^\circ\text{C}$, $T_{\text{ур}}=70^\circ\text{C}$, 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
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.

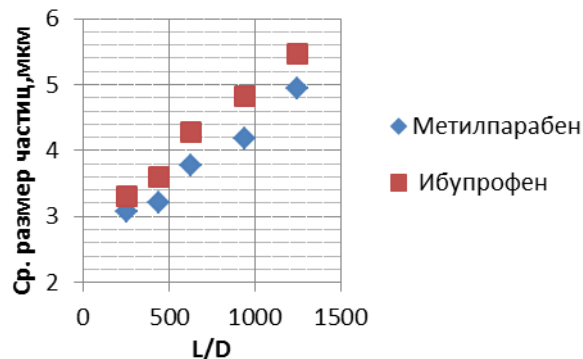


Рис. 3 - Влияние расстояния распыления на средний размер частиц при $P=25$ МПа, $T_{\text{нас}}=50^\circ\text{C}$, $T_{\text{ур}}=70^\circ\text{C}$

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].

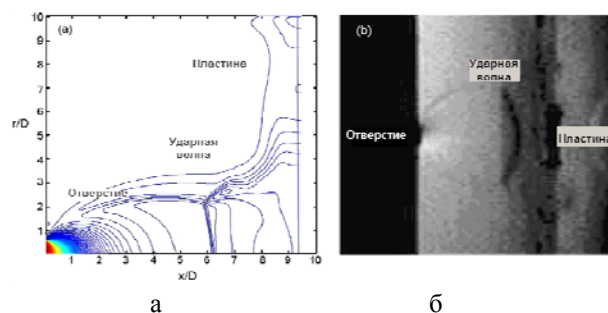


Рис. 4 - Расширение свободной струи CO_2 ($T_0=70^\circ\text{C}$, $P_0=80$ бар) (а) профили плотности расчёт (б) оптический эксперимент [3]

Когда расстояние распыления меньше 20 мм ($L/D < 500$), время, которое частицы находятся в области роста находится в пределах 10^{-5} с. В виду 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, $T_{\text{нас}} = 50$ °С, $T_{\text{ур}} = 70$ °С 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 ($L/D < 500$), время, которое частицы находятся в области роста находится в пределах 10^{-5} с. Ввиду этого столкновение с поверхностью сбора помогает избежать роста частиц.

«Научное исследование выполнено в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной

России» на 2009-2013 годы» номер соглашения 14.B37.21.0944».

Литература

1. Кузнецова И.В. Диспергирование метилпарабена методом быстрого расширения сверхкритического раствора / И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, Ф.М. Гумеров, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского государственного университета им. А. Н. Туполева. – Казань. – 2011. – №2. – С. 104-108.
2. Кузнецова И.В. Диспергирование ибупрофена методом быстрого расширения сверхкритического раствора / И.В. Кузнецова, Р.Р. Илалов, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – Казань. – 2011. – №3. – С. 38-43.
3. Silvia De Dea. Growth of magnetic thin films using CO₂ RESS expansions /Silvia De Dea, Dominic Graziani, David R. Miller, Robert E Continetti //J. of Supercritical Fluids. - 2007.-№ 42 .С. 410–418
4. Кузнецова И.В. Гидродинамика и зародышеобразование в канале и свободной струе в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора / И.В. Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А.Мухамадеев, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – Казань. – 2012. – №1. – С.111-118.
5. Helfgen B. Theoretical and Experimental Investigation of the Micronization of Organic Solids by Rapid Expansion of Supercritical Solutions/ B. Helfgen, M. Turk, K. Schaber. – Powder Technology, 2000. – P.22

© И. И. Гильмутдинов – асп. КНИТУ, ilnur1988@inbox.ru; Т. Х. Блинов – студ. КНИТУ; Р. М. Миньмуллин – студ. КНИТУ; И. В. Кузнецова – асс. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, Irina301086@rambler.ru; И. М. Гильмутдинов – доц. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ; А. Н. Сабирзянов – д-р техн. наук, проф. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, sabirz@kstu.ru.