

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТИЛПАРАБЕНА И ИБУПРОФЕНА В ПРОЦЕССЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ В ВОДНУЮ СРЕДУ (МЕТОД RESAS)

Ключевые слова: наночастицы, зародышеобразование, перенасыщение, RESAS.

В настоящей работе проведены исследования по получению частиц наноразмеров методом быстрого расширения сверхкритического CO₂ в водную среду (RESAS), полученные на экспериментальной модернизированной установке Thar RESS-100-2 Base. Приведены результаты получения частиц нано размеров ибупрофена и метилпарабена при давлении 8-20 МПа, температуре экстракции T_{экс} = 293 до 333 К, внутреннем диаметре сопла 50, 65, 75 и 80 мкм. Выявлены закономерности влияния режимных параметров и геометрии сопла на средний размер частиц.

Keywords: nanoparticles, nucleation, supersaturation.

In this paper we studied to obtain nano-sized particles by the rapid expansion of supercritical CO₂ in the aquatic environment (RESAS), obtained on a pilot installation of the upgraded Thar RESS-100-2 Base. The results of a particle size of nano ibuprofen and methyl paraben at a pressure of 8-20 MPa, the extraction temperature T_{ex} = 293 to 333 K, the internal diameter of the nozzle 50, 65, 75 and 80 microns. The regularities of the influence of operating parameters and geometry of the nozzles on the average size of the particles.

Введение

Одной из основной проблемой в фармацевтической промышленности является плохая растворимость многих препаратов в воде, что приводит к ограничениям доставки. Размер и распределение частиц по размерам существенно влияют на скорость растворения и, следовательно, биодоступность. Как правило, мелкие частицы с более высокой удельной поверхностью быстро растворяются и действуют более эффективно. По сравнению с традиционными методами, которые требуют многочисленных этапов в производстве, могут привести к термическому и химическому разложению продуктов и в некоторых случаях нуждаются в дальнейшей стадии очистки. Были предложены различные сверхкритические методы для формирования мелких частиц, которые могут быть классифицированы по четырем основным группам в соответствии с ролью сверхкритического CO₂ в процессе. Диоксид углерода может выступать в качестве растворителя (RESS, RESOLVE, RESAS), анти растворителя (SAS, GAS, ASES, SEDS), растворенного вещества (PGSS, DELOS). Метод RESAS оказался способным производить мелкие частицы в нанометровом масштабе. Активное вещество растворяется в сверхкритическом CO₂ и раствор разлагается в очень короткое время (10⁻⁶ - 10⁻⁴ с), что приводит к высокой степени пресыщения и формирования ультрадисперсных частиц.

Явления зародышеобразования в RESAS процессе достаточно сложны, и многие факторы одновременно влияют на зарождение и рост частиц, на их размер и форму. Были проведены исследования для изучения влияния параметров процесса на размер полученных частиц.

Описание экспериментальной установки

Для проведения опытов в настоящей работе использована модернизированная установка RESS-100-2 Base (рис. 1) фирмы Thar Technologies Inc. Установка RESS-100-2 Base включает в себя: насос высокого давления 5, теплообменник охлаждения CO₂ 4, электронагреватель 7, экстрактор 8 со смотровым окном и мешалкой 12, устройство расширения 10, сборник частиц, систему контроля и защиты. Установка обладает следующими техническими характеристиками: рабочее давление 6 ÷ 60 МПа (с мешалкой до 40 МПа); номинальный массовый расход сверхкритического растворителя 8·10⁻⁴ кг/с, рабочая температура от комнатной до 393 К.

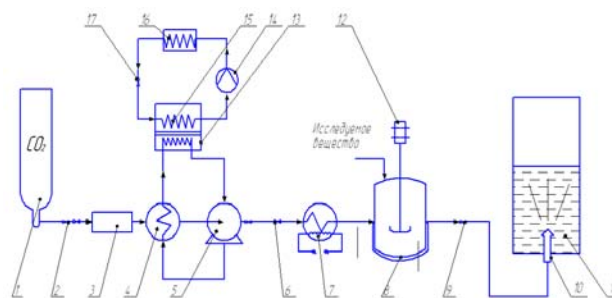


Рис. 1 - Экспериментальная установка Thar RESS-100-2 Base: 1- баллон с CO₂; 2,6,9- вентиль; 3- фильтр-осушитель; 4- теплообменник-охладитель; 5- насос высокого давления; 7- теплообменник на нагрев (электронагреватель); 8- экстрактор; 10- устройство расширения; 11- камера расширения; 12- мешалка; 13- термостат; 14- компрессор; 15- испаритель; 16- конденсатор; 17 – дроссель-вентиль

Методика измерения размеров частиц

Полученные наночастицы проанализированы по аттестованной методике сканирующей зондовой микроскопии. Для исследования частиц методом сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) использовался зондовый микроскоп MultiMode V фирмы Veeco (свидетельство об аттестации №18306-09). Образцы подготовлены посредством нанесения капли пробы на подложку из слюды для метода СЗМ с последующим выпариванием воды в вакуумной камере.

Результаты экспериментальных исследований

В настоящей работе для изучения влияния давления в системе, температуры устройства расширения, температуры экстрактора, геометрии устройства расширения на размер получаемых фармацевтических частиц были проведены эксперименты по диспергированию метилпарабена, ибупрофена в водную среду.

До измельчения частицы метилпарабена представляли собой нерегулярную форму со средним размером частиц от 30 до 70 мкм. После измельчения частицы имеют сферическую форму, средний размер частиц уменьшается до 33 нм. Частицы ибупрофена до измельчения имеют игольчатую, сферическую, нерегулярную форму от 3 до 60 мкм. После измельчения частицы ибупрофена имеют более узкую дисперсию со средним размером до 39 нм. В обоих случаях наблюдается снижение среднего размера частиц в 900-2000 раз.

Опыты с метилпарабеном и ибупрофеном проведены с устройством расширения различной геометрии, с отношением длины канала на диаметр отверстия канала (L/D): 800/80, 800/50, 800/65, 800/75 мкм. Для каждой геометрии устройства расширения опыты проведены на всём исследованном интервале температур и давлений: температура экстрактора от 40 до 120 °С, температура устройства расширения от 60 до 120 °С, давление от 10 до 40 МПа. Проведён сравнительный анализ влияния термодинамических параметров процесса на размер получаемых частиц ибупрофена и метилпарабена.

Зависимость размера частиц от температуры экстрактора

На рис. 2. Показано влияние температуры на средний размер частиц. Средний размер частиц уменьшается за счет повышения температуры.

Увеличение температуры экстракции приводит к снижению плотности CO_2 и, следовательно, снижению его растворяющей способности. С другой стороны, с повышением температуры, повышается давление парообразования растворенного вещества и растворимость увеличивается. Эти два явления

конкурируют друг с другом, но второй фактор доминирует и растворимость увеличивается, что приводит к увеличению перенасыщения. Согласно классической теории зарождения, за счет увеличения перенасыщения происходит снижение критического размера ядра и, следовательно, размер частиц уменьшается.

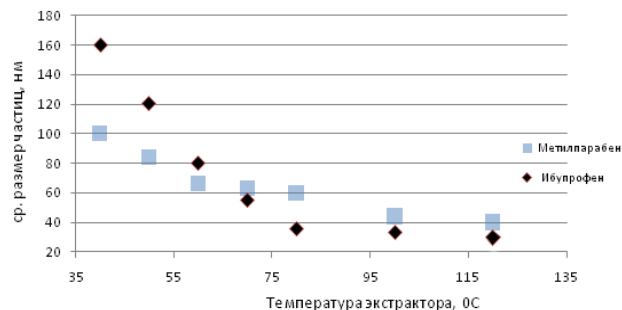


Рис. 2 - Зависимость среднего размера частиц от температуры экстрактора при параметрах: $D=300$ мкм, $T_{y.p}=343$ К, $P=25$ МПа

Зависимость размера частиц от давления экстрактора

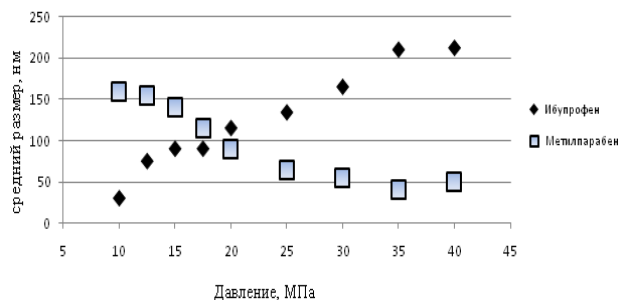


Рис. 3 - Зависимость среднего размера частиц от давления экстрактора при параметрах: $D=300$ мкм, $T_{экс}=323$ К, $T_{y.p}=343$ К

Как видно из результатов рис. 3., увеличение давления в системе приводит к уменьшению размера частиц метилпарабена. Результаты получения наноразмеров частиц ибупрофена показали противоположные зависимости.

Уменьшение размера частиц с увеличением давления можно объяснить следующим образом: при постоянной температуре, растворимость метилпарабена в СК- CO_2 увеличивается с ростом давления и так же пресыщение, поэтому скорость зарождения растет, а размер частиц уменьшается.

Давление в системе влияет на размер частиц в нескольких аспектах. Во-первых, чем выше давление, тем больше растворимость субстанций в сжатом CO_2 , так как плотность сверхкритического флюида возрастает по мере увеличения давления. Увеличение растворимости ибупрофена и метилпарабена в СК флюиде приводит к более высокой степени пресыщения и более высокой скорости зарождения центров ядер. Во-вторых, высокое давление приводит к увеличению

массового расхода раствора и вызывает уменьшение времени пребывания в канале расширения. Следовательно, время для роста частиц будет уменьшено в канале расширения. Оба явления могут привести к уменьшению размера частиц. Третье явление, которое необходимо учитывать, чем выше давление, тем выше концентрация раствора, что приводит к частой коагуляции между частицами, при этом увеличивается размер частиц. В нашем случае это подтверждается графиком зависимости метилпарабена от давления в системе. Растворимость ибупрофена на порядок превышает растворимость метилпарабена в СК CO_2 . Следовательно, раствор становится насыщенным уже при небольших параметрах процесса и в дальнейшем это приводит к коагуляции между частицами, что приводит к возрастанию размера частиц.

Зависимость размера частиц от диаметра устройства расширения

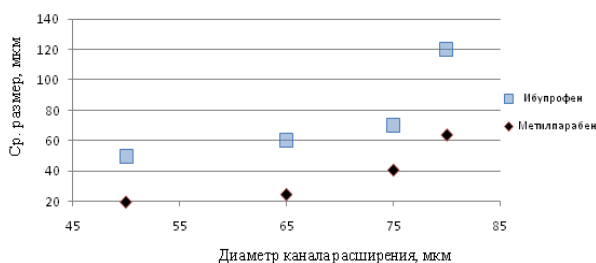


Рис. 4 - Зависимость среднего размера частиц от диаметра устройства расширения при параметрах: $T_{\text{кк}}=323 \text{ K}$, $T_{\text{у.р}}=343 \text{ K}$, $P=25 \text{ МПа}$

Из рис. 4. видно, что меньший размер сопла дает меньший размер средней частицы. Это объясняется тем, что когда сопло малого размера, линейная скорость флюида имеет тенденцию к увеличению и, таким образом, доминирующим становится образование зародышей, а не коагуляция. Отсюда можно сделать вывод, что при использовании сопла меньшего размера образуются более мелкие частицы.

Зависимость размера частиц от температуры устройства расширения

На рис. 5. видно, что увеличение температуры устройства расширения приводит к противоположным результатам. Когда насыщенный сверхкритический раствор нагревается перед расширением, в трубках, получается ненасыщенный раствор, что приводит к меньшей степени пресыщения и таким образом к большему размеру частиц ибупрофена.

В то же время, ненасыщенный раствор предотвращает образование частиц в пределах канала и позволяет уменьшить зародышеобразование и время роста частиц. Это объясняет уменьшение размера частиц

метилпарабена с увеличением температуры предварительного расширения.

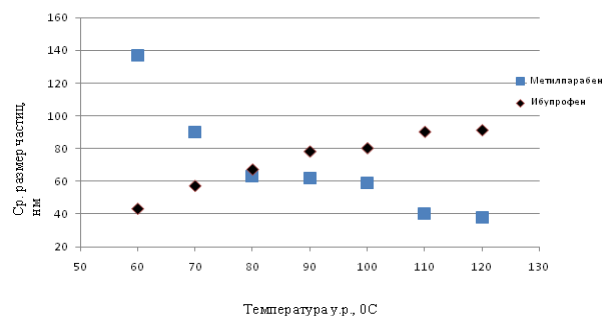


Рис. 5 - Зависимость среднего размера частиц от температуры устройства расширения при параметрах: $T_{\text{кк}}=323 \text{ K}$, $P=25 \text{ МПа}$, $D=300 \text{ мкм}$

Заключение

В настоящей работе наночастицы получены сверхкритическим методом. Результаты анализа наноразмерных частиц ибупрофена и метилпарабена при давлении в системе 8-40 МПа, температуре экстракции $T_{\text{нас}}$ 293 до 333K, внутреннем диаметре сопла 50, 65, 75 и 80 мкм. Впервые получены субмикронные и наночастицы метилпарабена в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора в водную среду. Выявлена возможность управлять размером, дисперсностью и морфологией частиц путем варьирования режимных параметров RESAS процесса и геометрии устройства расширения.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Нанотехнологии и наноматериалы» при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» по госконтракту № 16.552.11.7060.

Литература

1. Byoung-Min Leea Preparation of submicron-sized RDX particles by rapid expansion of solution using compressed liquid dimethyl ether/ Dae Sung Kima, Young-Ho Leea, Byung-Chul Lee^b, Hyoun-Soo Kim^c, Hwayong Kima, Youn-Woo Leea// The Journal of Supercritical Fluids. – 2011. - №57. – P. 251–258
2. Sameia M. Process variables in the formation of nanoparticles of megestrol acetate through rapid expansion of supercritical CO_2 / Alireza Vatanarab, Shohreh Fatemia, Abdolhossein Rouholamini Najafabadib// The Journal of Supercritical Fluids. -2012. - №70. – P. 351–356.
3. Sameia M. Process variables in the formation of nanoparticles of megestrol acetate through rapid expansion of supercritical CO_2 / Alireza Vatanarab, Shohreh Fatemia, Abdolhossein Rouholamini Najafabadib// The Journal of Supercritical Fluids. -2012. -

- №70. – Р. 351–356. П. Булер. Нанотермодинамика. СПб. 172 с.
4. Кузнецова И.В. Растворимость метилпарабена в сверхкритическом диоксиде углерода / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадеев, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – Казань. – 2012. – №1. – С.108-111.
5. Кузнецова И.В. Описание растворимости ибупрофена с использованием уравнения состояния Пенга-Робинсона / И.В. Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – Казань. – 2011. – №19. – С.7-11.

© **И. М. Гильмутдинов** – к.т.н. ассистент каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, вед. инж. ЦВРП, gilmutdinov@kstu.ru; **И. В. Кузнецова** – асс. той же кафедры, Irina301086@rambler.ru; **И. И. Гильмутдинов** – асп. той же кафедры, ilnur1988@inbox.ru; **А. Н. Сабирзянов** – д-р техн. наук, проф. каф. теоретических основ теплотехники КНИТУ, sabirz@kstu.ru; **Р. И. Шакирова** – студ. КНИТУ; **Т. Х. Блинов** – студ. КНИТУ.