

И. И. Гильмутдинов, И. М. Гильмутдинов, И. В. Кузнецова,
Р. И. Гиззатов, А. Н. Сабирзянов

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАРОДЫШЕОБРАЗОВАНИЯ И РОСТА ЧАСТИЦ ИБУПРОФЕНА В ПРОЦЕССЕ БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ФЛЮИДНОГО РАСТВОРА В МИКРОННОМ КАНАЛЕ И СВОБОДНОЙ СТРУЕ

Ключевые слова: ибупрофен, зародышеобразование, рост частиц, расширение сверхкритического флюидного раствора.

Проведено описание процессов зародышеобразования и роста частиц в процессе расширения двухмерного, стационарного, осесимметричного, вязкого и сжимаемого потока «сверхкритический CO₂- ибупрофен» в канале постоянного сечения и в свободной струе. Обнаружено, что поток является сверхзвуковым с наличием ударных волн и турбулентных потоков. Результаты моделирования процесса зародышеобразования и роста частиц ибупрофена совпадают с полученными экспериментальными данными.

Keywords: ibuprofen, nucleation, particle growth, the expansion of supercritical fluid solution.

The description of the processes of nucleation and growth of particles in the process of expanding the two-dimensional, stationary, axially symmetric, and the viscous compressible flow "supercritical CO₂ ibuprofen" in a channel of constant cross section and in a free jet. Found that the supersonic flow is the presence of shock waves and turbulence. The simulation results of the process of nucleation and growth of particles of ibuprofen coincide with the experimental data.

Введение

При быстром расширении сверхкритического раствора достигаются большие перенасыщения растворенного вещества, что способствует образованию субмикронных и наночастиц с узким распределением по размерам. Особенности процессов зародышеобразования, конденсации и коагуляции во флюидной среде обусловлены уникальным набором теплофизических свойств сверхкритического флюида (например, плотность флюида как у жидкости, а сжимаемость больше чем у идеального газа, кинематическая вязкость сопоставима с соответствующим параметром идеального газа). Кроме того, в околоскритической области растворителя физические параметры очень чувствительны к малым изменениям температуры и давления. Отдельно друг от друга эти явления достаточно изучены, но их совокупное влияние на процесс RESS делает эту проблему особенно интересной.

Для проведения энерготехнологической оптимизации, автоматизации RESS процесса и управления размером и морфологией получаемых частиц требуется полная математическая модель гидродинамики, зародышеобразования, роста частиц в канале и свободной струе. Адекватное математическое описание требует введения эмпирических параметров, получаемых из экспериментальных исследований. Для определения величины зародышеобразования и роста частиц необходимо определение профилей температуры, плотности, давления и скорости в направлении движения потока расширяющегося сверхкритического раствора. Отсутствие полного математического описания обуславливает необходимость применения численных подходов в моделировании процесса. В настоящей работе проведено описание зародышеобразования и роста частиц ибупрофена в процессе быстрого расширения диоксида углерода в канале постоянного сечения и свободной струе с использованием пакета программ Ansys Fluent.

Математическая модель и результаты

Образование и рост частиц в пределах устройства расширения и в свободной струе в результате перенасыщения сверхкритического раствора происходит за счет двух явлений: образования критических зародышей, способных к дальнейшему росту и конденсации одиночных молекул на поверхности критических зародышей и на поверхности растущих частиц. Предполагается, что зародышеобразование и конденсация частиц сферической формы протекает равномерно в каждой точке расширяющегося потока «сверхкритический CO₂ - ибупрофен».

Для определения скорости образования критических зародышей используем уравнение [1]:

$$I = 2N_2 \frac{Py_2}{\sqrt{2\pi m_2 L^{-1} kT}} \sqrt{\frac{\sigma(v_2^S)^2}{kT}} \exp \left\{ -\frac{16\pi}{3} \left(\frac{\sigma(v_2^S)^2}{kT} \right)^{2/3} \left[\frac{1}{LnS - Ky_2^{eq}} \right]^2 \right\} \quad (1)$$

где m_2 – молекулярная масса субстанции; v_2^S – молекулярный объем субстанции в твердой фазе ($v_2^S = m_2 / \rho_3^S L$; L – число Авогадро; ρ_3^S – плотность субстанции в конденсированном состоянии); N_2 – концентрация растворенного во флюидной фазе метилпарабена, ибупрофена; y_2 – фактическая молярная доля растворенного метилпарабена, ибупрофена во флюидной фазе; y_2^{eq} – равновесная молярная доля растворенного метилпарабена, ибупрофена во флюидной фазе; S – величина перенасыщения ($S = y_2 / y_2^{eq}$); K – коэффициент кристаллизации; σ – поверхностное натяжение на границе флюид – фармацевтическая субстанция; k – константа Больцмана.

Конденсация одиночной молекулы на g -мерной сферической частице определяется уравнением [1]:

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

где g – количество молекул в частице, $N_2^{eq}(g)$ – равновесная концентрация на поверхности сферической g размерной частицы, Λ – корреляционный параметр, характеризующий кинетику роста частиц.

Коэффициент диффузии D растворенного вещества в сверхкритическом растворителе находится по уравнению:

$$D = 7,4 \times 10^{-15} \frac{TM^{1/2}}{\mu\nu^{0.6}} \quad (3)$$

где D измеряется в $m^2 \text{сек}^{-1}$, M (г моль $^{-1}$) – молекулярный вес растворителя; μ (кг м $^{-1}$ сек $^{-1}$) – вязкость чистого растворителя; ν (см $^{-3}$ моль $^{-1}$) – молярный объем твердого растворенного вещества.

Число Кнудсена находится по уравнению:

$$Kn = \frac{\chi}{d_p} \quad (4)$$

где χ – средний путь свободного пробега молекул, который определяется по уравнению:

$$\chi = \frac{\mu}{\rho} \left(\frac{\pi m_1}{2kT} \right)^{1/2} \quad (5)$$

где ρ – плотность растворителя; m_1 – молекулярная масса растворителя.

Размер критических ядер g^* рассчитывается по уравнению [1]:

$$g^* = \frac{32\pi}{3} \left[\frac{\sigma(v_2^s)^{2/3}}{kT} \right]^3 \left[\frac{1}{\ln S - Ky_2^{eq}} \right]^2 \quad (6)$$

Радиус критических ядер находится по уравнению [1]:

$$r^* = 2 \left[\frac{\sigma v_2^s}{kT} \right] \left[\frac{1}{\ln S - Ky_2^{eq}} \right] \quad (7)$$

При расчете динамики роста частиц путь потока сверхкритического раствора разбивается на элементарные объемы, в пределах которых остаются постоянными температура, давление, плотность и скорость. В каждом элементарном объеме в связи с перенасыщением одновременно происходит образование новых частиц и рост существующих частиц за счет конденсации. Переход к следующему элементарному объему приводит к образованию новой фракции частиц одинаковых размеров. Если, i – порядковый номер фракции частиц, j – порядковый номер элементарных объемов, то уравнение динамики образования новых частиц запишется следующим образом [2]:

$$N_{j(i+1)} = N^*(T_j, P_j) r_j^{sec} u_j^{sec} \quad (8)$$

$$g_{j(i+1)} = g^*(T_j, P_j) \quad (9)$$

где, N_{ij} – количество частиц, T_j – температура в объеме j , P_j – давление в объеме j , τ_j^{sec} – время прохождение элементарного объема j , u_j^{sec} – j -й объем.

Рост частиц в пределах элементарного объема определяется количеством молекул, осаждаемых за счет конденсации:

$$g_{ji} = F(g_{(j-1)i}) \quad (10)$$

Из уравнений (6) и (7) можно получить зависимость диаметра частицы от количества молекул:

$$D_i(g_i) = 2 \times 3 \sqrt{\frac{3g_i v_2^s}{4\pi}} \quad (11)$$

Из последнего элементарного объема, когда j принимает максимальное значение, рассчитывается итоговое распределение по размерам частиц:

$$D_i = D_i(g_{ji}) \text{ и } N_i = N_{ji} \quad (12)$$

Средний размер частиц рассчитывается следующим образом:

$$D_p = \frac{\sum_i D_i N_i}{\sum_i N_i} \quad (13)$$

Для моделирования зародышеобразования и роста частиц во всем интервале расширяющегося потока необходимо знать поля температуры, давления, плотности и скорости. Для этого поток сверхкритического раствора в расширительном устройстве постоянного сечения (рис. 1) рассматривается в настоящей работе двухмерным, стационарным, осесимметричным, вязким и сжимаемым. Расчет ведется в области капиллярного канала (1-2) и свободной струи (2-3).

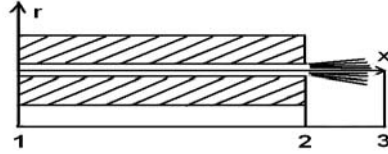


Рис. 1 - Упрощенная схема расширительного устройства: 1-2 - капиллярный канал, 2-3 - свободная струя

Гидродинамика процесса расширения из резервуара бесконечного объема через микроканал с постоянным сечением с учетом трения описывается в виде системы дифференциальных уравнений сохранения: массы, импульса, энергии и уравнения состояния. В гидродинамических расчетах использовалось уравнение состояния для чистого CO $_2$, так как раствор «сверхкритический CO $_2$ -ибупрофен» является разбавленным.

Для двухмерной (2D) осесимметричной геометрии потока уравнение сохранения массы в цилиндрических системах координат имеет вид [2]:

$$\frac{\partial}{\partial x}(\rho g_x) + \frac{\partial}{\partial r}(\rho g_r) + \frac{\rho g_r}{r} = 0 \quad (14)$$

где ρ – плотность, x – осевая координата, r – радиальная координата, g_x – осевая скорость и g_r – радиальная скорость.

Уравнение сохранения импульса описывается в общем виде [2]:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho \vec{g}) + \nabla \cdot (\rho \vec{g} \vec{g}) = -\nabla p + \rho \vec{g} + \vec{F} \quad (15)$$

где ρ - плотность, p - давление, $\bar{\tau}$ - тензор напряжений и $\sim g$ и $\sim F$ являются силой тяжести тела и внешней силой, зависящий от условий задачи.

Для 2D осесимметричной геометрии потока, осевые и радиальные уравнения сохранения импульса определяются в виде [2]:

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial x} (r \rho g_x g_x) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r \rho g_r g_x) = -\frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial x} \left[r \mu \left(2 \frac{\partial g_x}{\partial x} - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \bar{g}) \right) \right] +$$

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \mu \left(\frac{\partial g_x}{\partial r} + \frac{\partial g_r}{\partial x} \right) \right]$$

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial x} (r \rho g_r g_r) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r \rho g_r g_r) = -\frac{\partial p}{\partial r} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial x} \left[r \mu \left(\frac{\partial g_r}{\partial x} + \frac{\partial g_x}{\partial r} \right) \right] +$$

$$\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \mu \left(2 \frac{\partial g_r}{\partial r} - \frac{2}{3} (\nabla \cdot \bar{g}) \right) \right] - 2 \mu \frac{g_r}{r^2} + \frac{2}{3} \mu (\nabla \cdot \bar{g}) + \rho \frac{g_r^2}{r},$$

где

$$\nabla \cdot \bar{g} = \frac{\partial g_x}{\partial x} + \frac{\partial g_r}{\partial r} + \frac{g_r}{r}, \quad (18)$$

g_x - осевая скорость, g_r - радиальная скорость, μ - молекулярная вязкость.

Закон сохранения энергии в цилиндрических системах координат описывается в виде:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\rho E) + \nabla \cdot (\rho \vec{E} + p) = -\nabla \cdot \left(\sum_j h_j J_j \right) \quad (19)$$

В нашем случае уравнение энергии решается в следующей форме:

$$\nabla \cdot (\rho \vec{E} + p) = \nabla \cdot (k \cdot \nabla T + (\bar{\tau} \cdot \vec{v})) \quad (20)$$

где

$$E = h - \frac{p}{\rho} + \frac{g^2}{2}$$

где k , $\bar{v}$ - молекулярные коэффициенты теплопроводности, вязкости, E - полная энергия, T - температура. Слагаемые в правой части уравнения (20) выражают передачу энергии теплопроводностью и диссипацией энергии за счёт трения внутри потока. Течение в канале $L/D < 10$ в настоящей работе рассматривается как ламинарное, поэтому в уравнениях (15)-(20) используются молекулярные коэффициенты переноса. Ввиду пренебрежительно малого значения теплового потока на границе стенка-среда по сравнению с энтальпией расширяющегося сверхкритического раствора процесс истечения сверхзвукового потока принимается адиабатным.

Для описания термодинамических свойств чистого диоксида углерода в гидродинамической модели было выбрано уравнение состояния идеального газа:

$$Pv = RT \quad (21)$$

Вязкость диоксида углерода рассчитывается по формулам [3]:

$$\eta = \eta_{id} * \exp(\ln \eta^*), \quad (22)$$

где η_{id} - вязкость идеального газа,

$$\ln \eta^* = \sum_{i=1}^4 \left(\sum_{j=0}^1 \frac{a_{ij}}{T^j} \right) \omega^j, \quad (23)$$

где $\{a_{ij}\}$ - коэффициенты, представленные в работе [156]. Здесь $\omega = \rho/\rho_c$ - приведённая плотность.

Теплопроводность находится по следующей зависимости [3]:

$$\lambda = \lambda_{id} * \exp(\ln \lambda^*) \quad (24)$$

где λ_{id} - теплопроводность идеального газа

$$\ln \lambda^* = \sum_{i=1}^5 \left(\sum_{j=0}^2 \frac{a_{ij}}{T^j} \right) \omega^j \quad (25)$$

Для учета турбулентности использована модель $k-\epsilon$ второго порядка.

Граничная температура на входе в канал ($T_{x=0}$) приравняется к температуре предрасширения, начальное давление на входе в канал ($P_{x=0}$) равняется давлению в системе до начала процесса расширения. На стенке канала принимается $v_x=0$, $\frac{\partial T_{стенки}}{\partial x} = 0$. Термодинамические условия на выходе

из камеры расширения равны нормальным физическим условиям. Геометрические условия определяются соотношениями L/D . Уравнения сохранения импульса, массы и энергии решены численно методом конечных объемов. В начальном приближении задается температура по всей расчетной области равной 320 К, давление 250 бар, а плотность 50 кг/м³.

Построение расчетной области выполнялось в графическом приложении программы Fluent - Gambit. В нашем случае для двухмерной (2D) осесимметричной геометрии потока была построена сетка для канала с отношением $L/D=1000/300$ мкм, а также для области свободной струи для камеры расширения $L/D=100/40$ мм. Входные граничные условия капиллярного канала (область 1 в рис.2) определяются в соответствии с экспериментальными данными и равны: $T=343$ К, $P=250$ бар. Результаты моделирования поля скорости приведен на рис. 2.

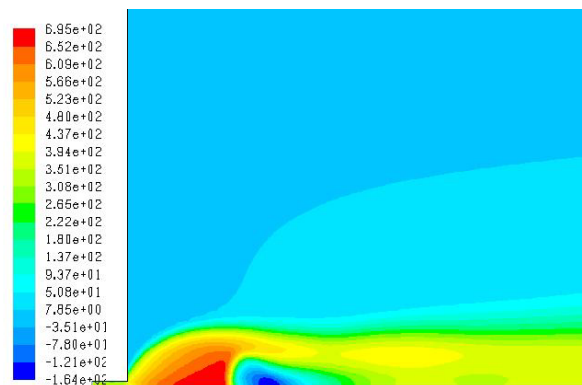


Рис. 2 - Профиль осевой скорости вдоль сопла и свободной струи

Из полученного поля можно выяснить наличие ударной волны поперек потока на расстоянии 2 мм от выхода из капиллярного канала, как отмечается в теоретических и экспериментальных работах посвященных RESS процессу. Ударная волна влечет за собой скачкообразное изменение термодинамических параметров и скорости потока. Как видно из рис. 4.6, после ударной волны осевая скорость в определенной области приобретает отрицательные значения, можно предположить о сильно турбулентности в этой области. Скорость потока до ударной волны достигает значений в 700 м/с, что является нормой для подобного сопла и данных термодинамических параметров, а расчетное значение числа Маха достигает до 6, что свидетельствует о сверхзвуковом характере потока.

Профили температуры, давления, плотности потока расширяющегося сверхкритического флюида в канале и свободной струе позволяют оценивать значение равновесной концентрации растворенного вещества в сверхкритическом флюиде по уравнению состояния Пенга-Робинсона [4]. Так как уравнения (1)-(13) являются функциями от температуры, давления, мольной доли растворённого компонента и перенасыщения, то можно рассчитать зародышеобразование и рост частиц вдоль канала и свободной струи в соответствии с профилями термодинамических параметров состояния.

В результате моделирования процесса зародышеобразования и роста частиц получаем зависимости показателя перенасыщения, показателя нуклеации, радиуса критического зародыша, среднего размера частиц вдоль пути расширения по осевой координате (рис. 3).

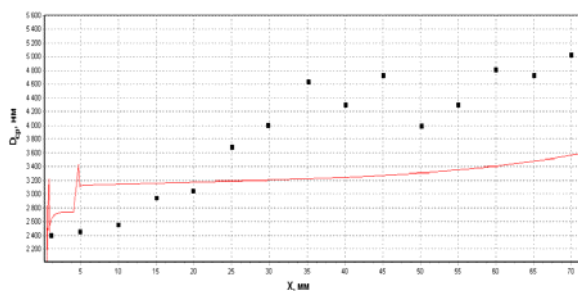


Рис. 3 - Профиль среднего размера частиц по осевой координаты. Линия – расчет; ■ – эксперимент

Наилучшее описание среднего размера получено при значении корреляционного параметра в уравнении (4.28) $\Lambda=300$. По полученным профилям можно отметить скачкообразное изменение ключевых параметров зародышеобразования и роста частиц в окрестности ударной волны. Так же из рис. 3 следует, что частицы в пределах канала имеют наноразмеры, и достигают микронных размеров после

выхода из капиллярного канала. Увеличение среднего размера частиц в эксперименте относительно расчетных значений можно объяснить учетом в расчетах образовавшихся в свободной струе наноразмерных зародышей, которые в экспериментальном исследовании, в связи с особенностями методики, не учитывались. На рис. 4 представлено распределение частиц по размерам.

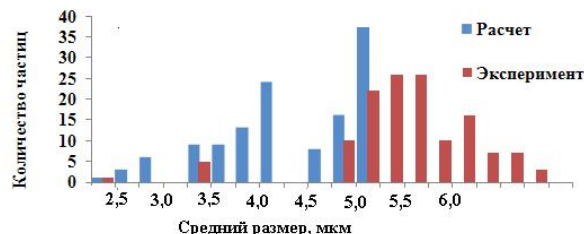


Рис. 4 - Сравнение экспериментального и расчетного распределения частиц по размерам ибупрофена

Как видно из результатов, в расчетах зафиксированы, преимущественно, частицы более мелкого размера, а в эксперименте более крупного, хотя пики обоих распределений находятся в одной области. Это можно объяснить, так же агломерацией частиц в эксперименте после осаждения и механическим уносом более мелких частиц. В целом математическая модель адекватно описывает процессы зародышеобразования и роста частиц в канале и в свободной струе.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы Государственный контракт № 14.B37.21.0944 от 5 сентября 2012 года.

Литература

1. Debenedetti P.G. Homogeneous nucleation in supercritical fluids. ALChE J. – 1990. - № 36. – 1289.
2. 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.
3. Алтунин В.В. Теплофизические свойства двуокиси углерода/ В.В. Алтунин. – М., Издательство стандартов, 1975. – С.546.
4. Описание растворимости ибупрофена с использованием уравнения состояния Пенга-Робинсона / И.В.Кузнецова, И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадеев, А.Н.Сабирзянов// Вестник Казанского технологического университета. – Казань. – 2011.– №19.– С.7-11.