

## РАСТВОРИМОСТЬ МАЛОНОВОЙ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТ В СМЕСЯХ CO<sub>2</sub>—РАСТВОРИТЕЛЬ И ИХ МИКРОНИЗАЦИЯ МЕТОДОМ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО АНТИСОЛЬВЕНТНОГО ОСАЖДЕНИЯ

**А.М. Воробей** — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5442-5675. Эл. почта: vorobei@supercritical.ru

**Я.И. Зуев** — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1278-3984. Эл. почта: zuev@supercritical.ru (*для переписки*)

**А.В. Гавриков** — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3337-8192. Эл. почта: penguin1990@yandex.ru

**О.О. Паренаго** — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4329-3662. Эл. почта: orapenago@scf-tp.ru

©2022 г. Поступила в редакцию 05.12.2022 г. Прошла рецензирование 21.12.2022 г. Принята к публикации 21.12.2022 г.

Показано, что выход продуктов микронизации при сверхкритическом антисольвентном осаждении (SAS) можно использовать для качественной оценки растворимости субстанций в смесях CO<sub>2</sub>—растворитель. Рассмотрены допущения к этому подходу и обозначены рекомендации для увеличения точности оценки при его использовании. Исследовано влияние степени пересыщения системы CO<sub>2</sub>—растворитель—микронизируемое вещество на морфологию и размер частиц малоновой и янтарной кислот, микронизованных методом SAS. Продемонстрирована возможность получения α-янтарной кислоты методом SAS.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** сверхкритическое антисольвентное осаждение, кристаллизация, морфология, дикарбоновые кислоты, растворимость в сверхкритических флюидах.

### ВВЕДЕНИЕ

Метод сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS — Supercritical AntiSolvent precipitation) представляет собой перспективный подход к микронизации, позволяющий получать частицы с узким распределением по размеру и заданной морфологии. Суть метода SAS заключается в использовании сверхкритического CO<sub>2</sub> (СК-CO<sub>2</sub>) в качестве осадителя (антирастворителя), который смешивают с раствором микронизируемой субстанции (не растворимой в СК-CO<sub>2</sub>) в органическом растворителе, что вызывает пересыщение и быстрое осаждение микронизируемого вещества из раствора [1, 2]. Основное достоинство метода SAS — возможность получения сухого микронизованного порошка за одну стадию, в которой очистка получаемого продукта от остатков органического растворителя осуществляется путем его промывки дополнительными порциями СК-CO<sub>2</sub> после завершения процесса осаждения. Еще одно преимущество метода SAS заключается в возможности тонкого

управления размером и морфологией получаемых частиц, которая достигается путем варьирования многочисленных параметров процесса. В результате, метод SAS позволяет получать частицы в чрезвычайно широком диапазоне размеров от миллиметровых кристаллов до микро-, субмикро- и наночастиц [3, 4].

Основная сфера применения метода SAS — микронизация активных фармацевтических ингредиентов [5—9], в том числе при их совместном осаждении с биосовместимыми полимерами [10] или при создании сокристаллов [11, 12]. Метод также используют для микронизации прекурсоров катализаторов [13—17], энергонасыщенных материалов [18, 19], создания композитных материалов [20, 21], фракционирования экстрактов природного, чаще растительного, сырья [22].

«Движущей силой» процесса SAS является пересыщение в системе CO<sub>2</sub>—растворитель—микронизируемое вещество, определяющее скорости зародышеобразования и роста частиц. Поэтому для прогнозирования морфологии и размера получаемых методом SAS частиц необходимо знать растворимость субстанции в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель.

Задача определения растворимости в сверхкритических средах является нетривиальной и трудозатратной. Это связано со сложностью отбора проб из фазы сверхкритического флюида (СКФ) [23]. Даже небольшая часть объема фазы, извлеченная из автоклава, изменяет равновесие внутри него, что может привести к искажению получаемых значений растворимости. Кроме того, извлекаемая проба должна находиться под давлением до конца анализа, в противном случае раствор будет осаждаться из расширяющейся жидкости, что также приведет к ошибке измерения.

Методы определения растворимости в сверхкритических средах можно разделить на статические и динамические [24]. В случае статических методов готовят раствор определяемого вещества в СКФ в автоклаве и после достижения равновесия системы исследуют полученный раствор одним из спектральных методов (с использованием предварительно построенной калибровки), который дает сигнал, пропорциональный концентрации молекул в растворе. Обычно предпочтительной является ИК-спектроскопия [25—27], но можно также использовать УФ- [28] или ЯМР-спектроскопию [29]. Основное преимущество статических методов — точность, но они чрезвычайно продолжительны во времени, так как требуют достижения равновесия в статических условиях [27]. Особенно трудоемкой становится реализация статических методов при исследовании многокомпонентных систем из-за сложностей, связанных с точным поддержанием состава флюида, а также интерпретацией данных спектроскопии.

Динамические методы в большинстве случаев являются гравиметрическими [30]. Навеску вещества помещают в камеру высокого давления и через нее прокачивают определенное количество СКФ выбранного состава, экстрагируя определяемое вещество. После этого либо экстракт, либо оставшееся в камере вещество взвешивают, и исходя из массы вещества рассчитывают растворимость. Динамические методы несколько быстрее статических, но все же требуют значительного количества времени для реализации, особенно в применении к многокомпонентным жидкостям. Помимо этого, динамические методы отличаются меньшей точностью. Обычно процесс проводят при низких значениях потока СК-СО<sub>2</sub>—растворитель, чтобы обеспечить условия,

близкие к насыщению. Кроме того, при использовании жидкого соразвителя собранные образцы должны быть высушены перед взвешиванием. По описанным выше причинам объем опубликованных данных по растворимости в многокомпонентных флюидах скуден даже по сравнению с данными для чистого  $\text{CO}_2$  [31, 32].

Однако помимо использования богатого набора точных методов измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, всегда сопряженного с отдельным трудо- и времязатратным исследованием, для реальной практической работы требуется альтернативная, более грубая оценка растворимости, основанная на определении выхода продуктов микронизации. Этот параметр представляет собой отношение массы собранного порошка после процесса SAS к массе микронизируемой субстанции, растворенной в исходном растворе в органическом растворителе. К сожалению, большинство исследователей пренебрегают информацией о нем, часто не указывая выход продуктов микронизации в работах, посвященных осаждению методом SAS. Потенциально этот параметр дает возможность оценить растворимость субстанции в смеси  $\text{CO}_2$ —растворитель. Такая оценка может основываться на допущении, что все потери микронизируемой субстанции при диспергировании методом SAS связаны с ее растворением в смеси  $\text{CO}_2$ —растворитель. Конечно, такое допущение не является единственным. Во-первых, потери могут быть обусловлены тем, что количественно собрать продукты диспергирования вручную весьма затруднительно. Во-вторых, в микронизованном порошке может оставаться растворитель, что также может исказить такую оценку. Это особенно актуально для нелетучих растворителей, таких как диметилсульфоксид и диметилформамид, которые относительно часто используются при микронизации методом SAS. В-третьих, потенциально возможно, что система  $\text{CO}_2$ —растворитель—микронизируемое вещество является в некоторой степени пересыщенной.

Однако, несмотря на указанные допущения, качественная оценка растворимости субстанции в смеси  $\text{CO}_2$ —растворитель, рассчитанная из данных по выходу продуктов микронизации SAS, является перспективной как удобный инструмент при проведении серии экспериментов по микронизации. Для подтверждения корректности использования такого «инструмента» в работе было проведено сравнение данных, полученных этим методом, с данными, полученными методом совмещения сверхкритической флюидной хроматографии и сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS-СФХ), впервые предложенным в [33]. Основная суть этого метода состоит в отборе пробы раствора микронизируемой субстанции в смеси  $\text{CO}_2$ —растворитель, проходящего через фильтр на дне камеры осаждения в процессе SAS с последующим определением концентрации вещества в растворе методом СФХ. Эту концентрацию можно считать равной растворимости соединения в смеси  $\text{CO}_2$ —растворитель, поскольку, если концентрация в смеси превышает порог растворимости, то происходит ее осаждение в ходе процесса SAS.

В качестве объектов исследования были выбраны малооновая и янтарная кислоты. Значения растворимости для этих кислот в смесях  $\text{CO}_2$  с ацетоном, изопропанолом, *n*-бутанолом и гексафторизопропанолом были измерены описанным выше методом в работе [34]. Опыты проводили при давлении 15 МПа и температуре 40 °С; такие условия соответствуют области полного смешения  $\text{CO}_2$  с перечисленными выше растворителями.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали малоновую кислоту (99 %, Sigma-Aldrich, Германия) и янтарную кислоту (99 %, Sigma-Aldrich, Китай) без дополнительной очистки и характеристики.

В качестве антирастворителя для проведения осаждения методом SAS применяли углекислый газ марки пищевой, соответствующий ГОСТ 8050-85 (Linde Gas). Для растворения осаждаемых дикарбоновых кислот методом SAS использовали изопропанол, ацетон, *n*-бутанол марки х.ч. (производство «Компонент-Реактив», Россия) и гексафторизопропанол (ГФИП) (99 %, производство «Пим-Инвест», Россия).

Опыты по сверхкритическому антисольвентному осаждению проводили с использованием установки SAS производства компании «Waters Corporation» (США). Подробное описание микронизации и схемы установки представлено в [35]. Процесс проводили следующим образом. Сначала готовили раствор дикарбоновых кислот в выбранном растворителе при комнатной температуре, используя для увеличения скорости растворения ультразвуковую ванну. При работе установки задавали рабочие параметры давления, температуры всех термостатируемых блоков и скорость потока СК-CO<sub>2</sub> до их выхода на режимные значения. Далее жидкостной насос заполняли чистым растворителем и распыляли его (10 мл) с заданной скоростью в осадительный сосуд с целью уравнивания в нем состава флюида. Непосредственно после этого входную линию насоса перемещали в емкость с раствором дикарбоновой кислоты в органическом растворителе и проводили распыление раствора с той же объемной скоростью. После введения всего объема раствора на распылительную форсунку подавали дополнительно 15 мл чистого органического растворителя с целью промывки линии подачи раствора, предшествующей распылительному соплу. По окончании распыления дополнительно выдерживали поток СК-CO<sub>2</sub> в осадительном сосуде в течение 30 мин для вымывания остатков органического растворителя из продукта. Затем останавливали поток CO<sub>2</sub> и с помощью автоматического регулятора давления осуществляли плавный сброс давления до атмосферного. Полученный порошок извлекали из осадительного сосуда с использованием встроенной в него корзины.

Все опыты проводили при скорости потока CO<sub>2</sub> 50 г/мин (по данным массового расходомера), скорости потока раствора 1 мл/мин, давлении 15 МПа, температуре 40 °С. Диаметр распылительного сопла составлял 100 мкм. Концентрацию янтарной кислоты в растворе варьировали от 0,5 до 50 г/л, малоновой кислоты — от 6,25 до 400 г/л.

Морфологию микронизованных образцов малоновой и янтарной кислот изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе NVision (Carl Zeiss, Германия) с ускоряющим напряжением 1 кВ по стандартной методике. Исследуемые образцы помещали на проводящую (углеродную) клейкую ленту, на которую затем методом плазменного напыления наносили тонкую (~15—20 нм) пленку золота, обеспечивающую требуемую электропроводность их поверхности. Для достижения предельного разрешения в вакуумной камере, в которую помещали образцы, давление доводили до значения, менее  $2 \cdot 10^{-4}$  МПа. Анализ размеров микронизированных частиц проводили с использованием программного обеспечения IP3. Для

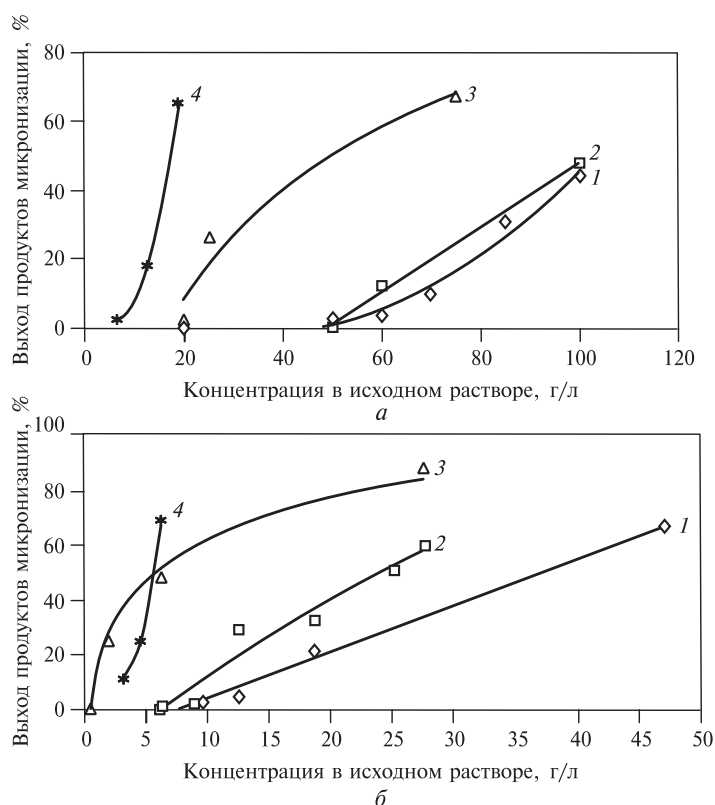
этого вручную измеряли видимый размер каждой отличимой частицы на нескольких СЭМ-фотографиях каждого исследуемого образца.

Рентгенофазовый анализ (РФА) осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия). Съемку проводили с использованием  $\text{CuK}_\alpha$  излучения (средняя длина волны  $\lambda = 1,54183 \text{ \AA}$ ). Параметры работы генератора: ускоряющее напряжение 40 кВ, ток трубки 40 мА. Параметры съемки: интервал углов  $2\theta = 5^\circ\text{--}50^\circ$ , шаг по  $2\theta$   $0,02^\circ$ , скорость регистрации спектров  $3^\circ/\text{мин}$ .

ИК-спектры нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) регистрировали в диапазоне  $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$  на приборе Bruker ALPHA (алмазная приставка). Выбор метода НПВО обусловлен, главным образом, его неинвазивностью в отличие от более классических вариантов ИК-спектроскопии. При их использовании исследуемый образец подвергается механическому воздействию (перетирание, прессование) в процессе формирования таблетированного образца, что может приводить к изменению полиморфного состава, особенно если исследуется метастабильный полиморф, вероятность получения которого высока при использовании СКФ-технологий [36].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1. приведены кривые зависимости выхода продуктов микронизации от концентрации дикарбоновой кислоты в исходном растворе.



**Рис. 1.** Зависимость выхода продуктов микронизации от концентрации в исходном растворе малоновой (а) и янтарной (б) кислот в различных растворителях:

1 — изопропанол; 2 — *n*-бутанол; 3 — ацетон; 4 — ГФИП

По каждой точке выхода оценивали растворимость в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель по формуле (1):

$$S = \frac{v_{\text{раствора}} c_0 (1-w)}{\frac{v'_{\text{CO}_2}}{\rho_{\text{CO}_2}} + v_{\text{раствора}}}, \quad (1)$$

где  $S$  — растворимость дикарбоновой кислоты;  $w$  — выход продуктов микронизации;  $v'_{\text{CO}_2}$  — массовая скорость потока CO<sub>2</sub>, г/мин;  $\rho_{\text{CO}_2}$  — плотность CO<sub>2</sub> в заданных условиях, г/л;  $c_0$  — концентрация микронизируемой субстанции в исходном растворе;  $v_{\text{раствора}}$  — объемная скорость потока раствора, л/мин.

Такая оценка может строиться на предположении, что все потери микронизируемой субстанции при диспергировании методом SAS связаны с ее растворением в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель.

Точки, в которых выход микронизации был равен нулю, то есть не происходило образование осадка микронизируемой субстанции, не учитывали при дальнейшем расчете, так как при этом раствор дикарбоновых кислот в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель не был насыщенным. Значения растворимости, полученные для разных концентраций, далее усредняли.

Формула (1) для расчета растворимости (или степени пересыщения) при микронизации методом SAS выведена следующим образом:

$$S = \frac{m_{\text{вещества}}}{V_{\text{растворителя+вещества+CO}_2}}, \quad (1.1)$$

где  $V_{\text{растворителя+вещества+CO}_2}$  — объем раствора, смешанного с CO<sub>2</sub> за все время микронизации;  $m_{\text{вещества}}$  — масса растворившейся при микронизации дикарбоновой кислоты:

$$m_{\text{вещества}} = m_0(1-w) = c_0 t v_{\text{раствора}}(1-w), \quad (1.2)$$

где  $m_0$  — масса микронизируемого вещества в исходном растворе;  $t$  — время микронизации.

Если для простоты расчета не учитывать изменение объема при смешении CO<sub>2</sub> и раствора (при условии, что  $V_{\text{раствора}} \ll V_{\text{CO}_2}$ ), то:

$$V_{\text{растворителя+вещества+CO}_2} = V_{\text{CO}_2} + V_{\text{раствора}};$$

$$V_{\text{CO}_2} = V_{\text{CO}_2} t = \frac{v'_{\text{CO}_2}}{\rho_{\text{CO}_2}} t;$$

$$V_{\text{раствора}} = v_{\text{раствора}} t;$$

$$V_{\text{растворителя+вещества+CO}_2} = t \left( \frac{v'_{\text{CO}_2}}{\rho_{\text{CO}_2}} + v_{\text{раствора}} \right). \quad (1.3)$$

Подставляя в (1.1) выражения (1.2) и (1.3) и сокращая время микронизации  $t$  получаем формулу (1).

В табл. 1 представлены данные по растворимости малоновой и янтарной кислот в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель (15 МПа, 40 °С, г/л), измеренной методом SAS-СФХ [34] и вычисленной по выходу продуктов микронизации.

Видно, что в подавляющем большинстве случаев растворимость, оцененная по выходу продуктов микронизации, либо практически совпадает с

Таблица 1

**Растворимость малоновой и янтарной кислот в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель (15 МПа, 40 °С, г/л) по данным [34] и вычисленная по выходу продуктов микронизации**

Растворитель	Растворимость	
	по данным метода SAS-СФХ, г/л	по выходу продуктов микронизации, г/л
	Малоновая кислота	
<i>n</i> -Бутанол	0,9 ± 0,1	0,87 ± 0,06
Изопропанол	1,2 ± 0,1	0,79 ± 0,02
Ацетон	0,33 ± 0,01	0,32 ± 0,04
ГФИП	0,072 ± 0,004	0,12 ± 0,03
Янтарная кислота		
<i>n</i> -Бутанол	0,086 ± 0,003	0,18 ± 0,04
Изопропанол	0,068 ± 0,002	0,14 ± 0,03
Ацетон	0,019 ± 0,002	0,041 ± 0,015
ГФИП	0,046 ± 0,006	0,044 ± 0,008

измеренной методом SAS-СФХ, либо приводит к несколько завышенным значениям. Наиболее существенная разница между величинами растворимости, оцененными двумя методами, наблюдается в случае янтарной кислоты. По всей видимости, это связано с тем, что растворимость янтарной кислоты в смесях CO<sub>2</sub>—растворитель (спирты и ацетон) в 10—18 раз ниже по сравнению с малоновой кислотой, опыты с которой проводили при больших концентрациях (рис. 1), чтобы обеспечить работу в области насыщенного раствора. При этом объем пропускаемого в ходе одного эксперимента раствора во всех случаях был одинаков. Соответственно, масса собранной малоновой кислоты была всегда больше по сравнению с янтарной кислотой, что, по-видимому, обеспечивало меньшую погрешность при сборе субстанции: у большей массы собираемого порошка процент потерь при сборе оказывался меньше. Следует также отметить, что в табл. 1 приведена лишь погрешность измерений, но не учтена погрешность сбора субстанции после микронизации, которую невозможно оценить количественно. Действительно, ввиду того, что янтарную кислоту вводили в малом количестве (1,2—4 г/л в 20 мл), а распыление раствора проводили по всему объему камеры, то имели место значительные потери при сборе продуктов микронизации, что в итоге приводило к завышению значений растворимости.

Примечательно, что в случае малоновой кислоты единственный растворитель, для которого наблюдаются завышенные значения растворимости, оцениваемой по выходу, — ГФИП. Растворимость малоновой и янтарной кислот в нем, определяемые по методу SAS-СФХ, близки (0,072 и 0,046 г/л, соответственно), тогда как в ацетоне она равна 0,33 и 0,019 г/л, соответственно. Поэтому для ГФИП масса собранной кислоты меньше, чем для ацетона и других растворителей, что приводит к погрешности при сборе и завышению растворимости в этом случае.

Показательно, что в случае малоновой кислоты, микронизованной с использованием изопропанола, оценка растворимости, полученная по выходу продуктов микронизации, ниже по сравнению с определенной по методу SAS-СФХ. При этом значение растворимости малоновой кислоты в смеси CO<sub>2</sub>—изопропанол максимально среди всех исследуемых систем (для SAS-СФХ). Такая закономерность может быть связана с погрешностью при определении растворимости методом SAS-СФХ, так как высокая концентрация субстанции в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель может вызывать искажение формы хроматографического пика (в частности, тейлинг), что приводит к меньшей точности этого метода.

Однако во всех случаях порядок получаемых значений растворимости, рассчитанный с учетом выхода продуктов микронизации, одинаковый, что свидетельствует о применимости такого способа для определения грубой качественной оценки растворимости.

Также необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев (в том числе и для янтарной кислоты) для одного растворителя значения растворимости, определяемые по выходу, лежат в пределах погрешности значения растворимости, измеренной методом SAS-СФХ при использовании менее концентрированных исходных растворов. В случае более концентрированных растворов расхождение между двумя методами всегда увеличивалось. Это может быть связано с тем, что при повышении концентрации в ходе процесса SAS возрастает риск протекания пересыщенного раствора за фильтр на дне осадительного сосуда, что приводит к получению завышенных значений растворимости при оценке с помощью выхода.

Таким образом, выход продуктов микронизации можно использовать для первичной качественной оценки растворимости и определения ее порядка. Для повышения точности такой оценки необходимо микронизовать менее концентрированные растворы, а также пропускать большие объемы раствора для увеличения массы осаждаемого порошка и, соответственно, минимизации потерь при сборе.

В табл. 2 представлены данные о морфологии, среднем размере частиц малоновой и янтарных кислот, а также значения степеней пересыщения, вычисленные по формуле (2) на основе данных по растворимости дикарбоновых кислот в смесях CO<sub>2</sub>—растворитель, определенных методом SAS-СФХ. Поскольку морфология большей части микронизованных дикарбоновых кислот представляла собой иглы, для измерения среднего размера частиц определяли длину частицы в самом протяженном направлении.

Формула (2) для расчета степени пересыщения при микронизации методом SAS имеет вид:

$$\zeta = \frac{\left( c_0 \frac{V_{\text{раствора}}}{V_{\text{раствора}} + \frac{V_{\text{CO}_2}}{\rho_{\text{CO}_2}}} - s \right)}{s}, \quad (2)$$

где  $\zeta$  — степень пересыщения;  $s$  — растворимость микронизируемого вещества в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель—осаждаемое вещество, г/л;  $c_0$  — концентрация

Таблица 2

**Размер и морфология частиц малоновой и янтарной кислот, осажденных методом SAS с использованием различных растворителей**

Номер опыта	Микронизируемая субстанция	Концентрация дикарбоновой кислоты в растворе, г/л	Степень пересыщения	Морфология	Диапазон размера частиц, мкм
<b>Изопропанол</b>					
1	Малоновая кислота	50	0,03	Иглы	5000—10000
2		200	1,6		1000—3000
3		400	4,2		200—1000
4	Янтарная кислота	12,5	1,8	Сросшиеся призматические кристаллы	500—2000
5		25	4,7	Иглы	500—900
6		50	10	Слоистые иглы	20—100
<b>n-Бутанол</b>					
7	Малоновая кислота	100	0,8	Иглы	200—0000
8		300	4,4		100—800
9	Янтарная кислота	9	0,6	Слоистые иглы	20—900
10		27,5	3,9		200—1000
<b>Ацетон</b>					
11	Малоновая кислота	25	0,2	Иглы	300—1000
12		100	3,7		400—800
13		200	8,5		100—300
14	Янтарная кислота	6,25	4,1	Иглы и скелетные кристаллы	100—700
15		12,5	9,2	Иглы	100—500
16		25	19,5	Иглы	50—450
<b>ГФИП</b>					
17	Малоновая кислота	6,25	0,3	Иглы	200—800
18		12,5	1,7	Слоистые иглы	100—300
19		42,5	8,1	Иглы	20—100
20	Янтарная кислота	4,5	0,5	Иглы и скелетные кристаллы	100—500
21		6,25	1,4		50—200

осаждаемого вещества в исходном растворе, г/л;  $v_{\text{раствора}}$  — объемная скорость потока раствора, л/мин;  $v'_{\text{CO}_2}$  — массовая скорость потока  $\text{CO}_2$ , г/ мин;  $\rho_{\text{CO}_2}$  — плотность  $\text{CO}_2$  в заданных условиях, г/л.

Формула (2) для расчета степени пересыщения при микронизации методом SAS может быть выведена по приведенным ниже формулам 2.1—2.3 следующим образом:

$$\zeta = \frac{c - s}{s}, \quad (2.1)$$

где  $\zeta$  — степень пересыщения;  $c$  — концентрация микронизируемого вещества в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель—микронизируемое вещество, г/л;  $s$  — растворимость микронизируемого вещества в смеси CO<sub>2</sub>—растворитель—микронизируемое вещество, г/л;

$$c = c_0 \frac{v_{\text{раствора}}}{v_{\text{раствора}} + v_{\text{CO}_2}}, \quad (2.2)$$

где  $c_0$  — концентрация микронизируемого вещества в исходном растворе, г/л;  $v_{\text{раствора}}$  — объемная скорость потока раствора, л/мин;  $v_{\text{CO}_2}$  — объемная скорость потока CO<sub>2</sub>, л/мин;

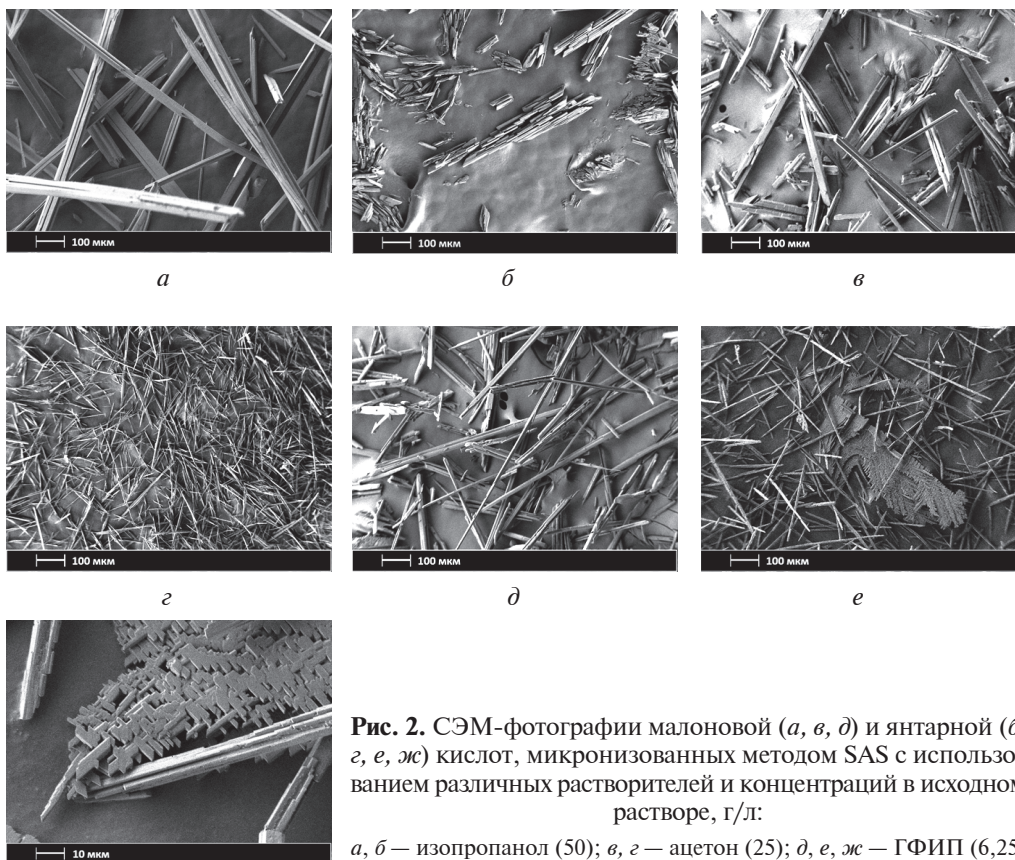
$$v_{\text{CO}_2} = \frac{v'_{\text{CO}_2}}{\rho_{\text{CO}_2}}, \quad (2.3)$$

где  $v'_{\text{CO}_2}$  — массовая скорость потока CO<sub>2</sub>, г/мин;  $\rho_{\text{CO}_2}$  — плотность CO<sub>2</sub> в заданных условиях, г/л.

Из данных табл. 2 также хорошо видно, что при микронизации с использованием растворов дикарбоновых кислот одинаковой концентрации осаждение в случае янтарной кислоты приводит к существенно меньшему размеру получаемых частиц (опыты № 1 и 6; 11 и 16; 17 и 21, также см. рис. 2а—ж). Такая неочевидная на первый взгляд разница в размере частиц двух гомологов может быть интерпретирована с учетом данных по степени пересыщения при осаждении.

Пересыщение, при котором происходит процесс кристаллизации, является главным фактором, определяющим размер частиц при диспергировании методом SAS. Размер осаждаемых частиц определяется соотношением скоростей нуклеации и роста кристаллов. Скорость роста кристаллов пропорциональна пересыщению, тогда как скорость зародышеобразования имеет степенную зависимость от пересыщения [37]. Следовательно, при низкой степени пересыщения скорость зародышеобразования невысока и происходит активный рост кристаллов на небольшом количестве центров кристаллизации, что приводит к образованию крупных кристаллов. При высокой степени пересыщения зародыши образуются гораздо быстрее, что способствует образованию большего количества кристаллов меньшего размера.

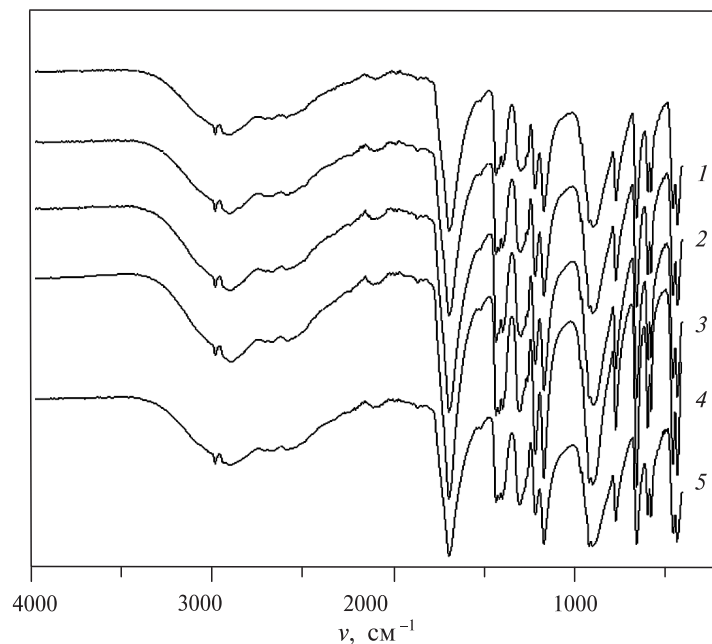
Как можно видеть, разница в степени пересыщения при одинаковых концентрациях дикарбоновых кислот в растворе составляет более 100—300 раз в случае ацетона (опыты № 11 и 16) и изопропанола (№ 1 и 6), что приводит к разнице средней длины кристаллов в 6—10 раз. Для ГФИП помимо игольчатых частиц в случае янтарной кислоты (рис. 2ж) наблюдается образование скелетных кристаллов размером 5—10 мкм.



**Рис. 2.** СЭМ-фотографии малоновой (а, в, д) и янтарной (б, г, е, ж) кислот, микронизованных методом SAS с использованием различных растворителей и концентраций в исходном растворе, г/л:  
а, б — изопропанол (50); в, г — ацетон (25); д, е, ж — ГФИП (6,25)

Необходимо отметить, что для опытов, в которых степени пересыщения для двух кислот были сравнимы (№ 2 и 4; 3 и 5; 7 и 9; 8 и 10; 12 и 14; 13 и 15; 17 и 20; 18 и 21) диапазон размера осаждаемых частиц практически совпадал. Некоторая разница в морфологии осаждаемых частиц двух кислот может объясняться двумя факторами. Во-первых, поскольку концентрация микронизируемой субстанции влияет на вязкость распыляемого раствора, то при существенной разнице в концентрации микронизируемой субстанции в растворе может изменяться гидродинамика смешения раствора и  $\text{CO}_2$  в процессе SAS. Во-вторых, морфология осаждаемых частиц зависит от селективности роста определенных граней кристалла в зависимости от специфики взаимодействия дикарбоновой кислоты с растворителем.

Для всех используемых растворителей как для малоновой, так и для янтарной кислот увеличение их концентрации в исходном растворе приводит к уменьшению размера осаждаемых частиц, что и ранее наблюдали при микронизации методом SAS кристаллических объектов [38, 39]. Причина этого заключается в том, что при повышении концентрации степень пересыщения увеличивается, что приводит к описанным выше изменениям скорости роста кристаллов и зародышеобразования. Наибольшие по размеру кристаллы длиной до 1 см вырастают при наиболее низких степенях пересыщения, в случае малоновой кислоты, микронизируемой с использованием изопропанола и *n*-бутанола при концентрации 50 и 100 г/л в исходном растворе (опыты № 1 и 7).

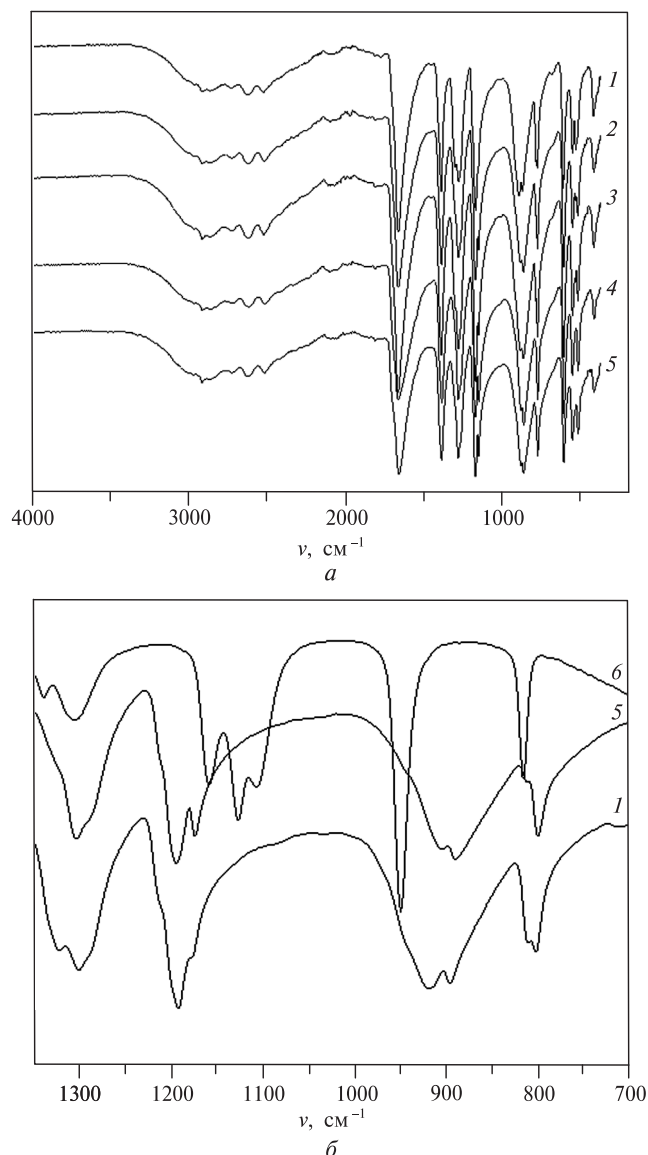


**Рис. 3.** ИК-спектры продуктов микронизации малоновой кислоты из различных растворителей в диапазоне 400—4000  $\text{cm}^{-1}$ :

1 — изопропанол; 2 — *n*-бутанол; 3 — ацетон; 4 — ГФИП; 5 — исходная немикронизованная кислота

ИК-спектры продуктов SAS микронизации малоновой кислоты из различных растворителей полностью идентичны спектрам для немикронизованной кислоты (рис. 3), что позволяет предположить отсутствие в этих продуктах остаточных растворителей (по крайней мере, в пределах чувствительности ИК-спектроскопии).

Сравнительный анализ ИК-спектров продуктов микронизации янтарной кислоты (рис. 4а) дал возможность выявить значимые отличия в случае изопропанола. Так, в этом спектре присутствует дополнительная (по сравнению со спектром исходной кислоты) полоса при 1324  $\text{cm}^{-1}$  (рис. 4б), отвечающая деформационным колебаниям ОН групп ( $\delta$ -ОН) в молекуле изопропанола [40]. Их присутствие подтверждается также значимым изменением дублета полос при 890—920  $\text{cm}^{-1}$ . Так, в ИК-спектре немикронизованной кислоты эти полосы располагаются при 900 и 905  $\text{cm}^{-1}$ , причем интенсивность полосы при 900  $\text{cm}^{-1}$  заметно превышает таковую для полосы при 905  $\text{cm}^{-1}$ . В ИК-спектре продукта, микронизованного из изопропанола, максимум «коротковолновой» полосы смещается до 919  $\text{cm}^{-1}$ , а соотношение интенсивностей полос изменяется; кроме того, коротковолновая полоса характеризуется заметным уширением по сравнению с полосой при 905  $\text{cm}^{-1}$  в спектре немикронизованной кислоты (рис. 4б). Указанные отличия, вероятно, обусловлены вкладом полосы валентных колебаний  $\nu_{\text{CO}}$  при 950  $\text{cm}^{-1}$  [40, 41], образующей составную полосу с «коротковолновой» полосой янтарной кислоты. Однако несмотря на наличие остатков растворителя в одном из образцов, химических превращений малоновой и янтарной кислот после SAS не наблюдается.

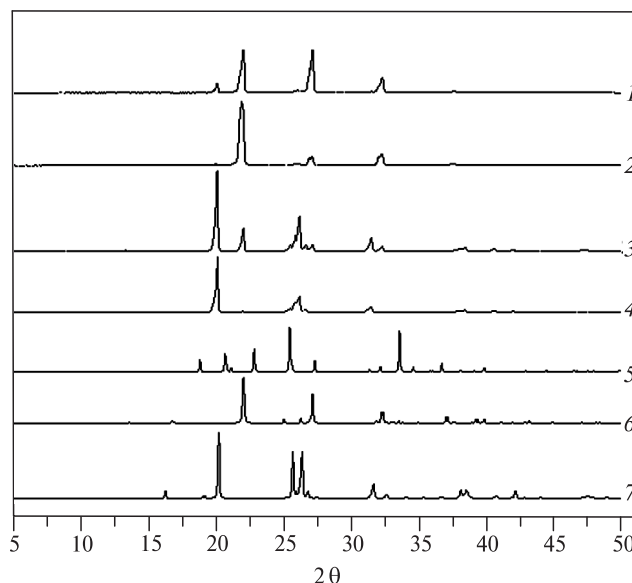


**Рис. 4.** ИК-спектры продуктов микронизации кислот из различных растворителей: *a* — янтарной кислоты: 1 — изопропанол; 2 — *n*-бутанол; 3 — ацетон; 4 — ГФИП; 5 — немикронизованная кислота; *б* — янтарной кислоты из изопропанола (1) в области 1350–800 см<sup>-1</sup>; 5 — немикронизованная кислота; 6 — спектр изопропанола

На рис. 5 представлены рентгенограммы исходной янтарной кислоты и образцов, микронизованных из различных растворителей. Исходная янтарная кислота представляет собой  $\beta$ -полиморф, который стабилен при н.у. [42]. Для сравнения приведены также теоретические рентгенограммы  $\gamma$ - [43] и  $\alpha$ -полиморфов [44], которые являются метастабильными при н.у. Как можно видеть, после микронизации происходит изменение полиморфного состава, поскольку положение основных пиков микронизованной кислоты сдвигается. При этом, по данным ИК-спектроскопии, химических превращений янтарная кислота в ходе SAS не претерпевает. При диспергировании янтарной кислоты с

**Рис. 5.** Рентгенограммы янтарной кислоты, микронизованной методом SAS из разных растворителей:

1 — изопропанол; 2 — *n*-бутанол; 3 — ацетон; 4 — ГФИП; теоретические рентгенограммы янтарной кислоты: 5 —  $\gamma$ -полиморф; 6 —  $\alpha$ -полиморф; 7 — рентгенограмма исходной янтарной кислоты ( $\beta$ -полиморф)

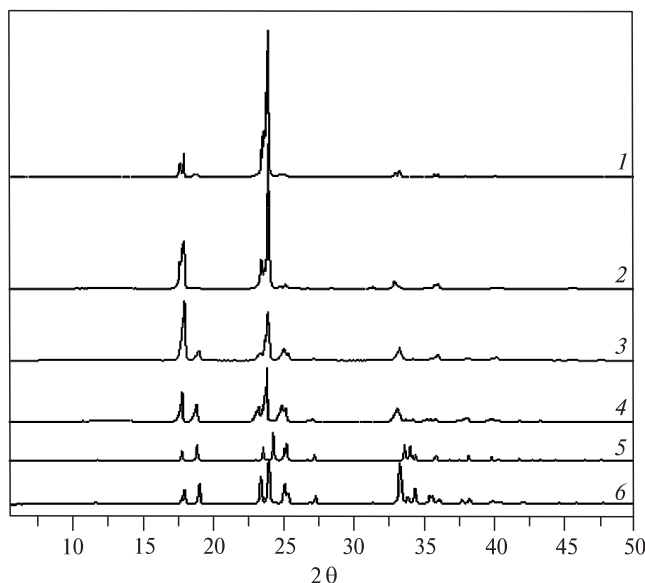


использованием изопропанола и ацетона образуется смесь полиморфов —  $\alpha$ - и  $\beta$ -янтарная кислота. В случае использования в качестве растворителя *n*-бутанола — только  $\alpha$ -модификация, ГФИП — только  $\beta$ -янтарная кислота. Отличие в отношении интенсивностей пиков для образцов, полученных из разных растворителей, возможно, связано с различной морфологией и размером частиц образцов (эффект текстурирования).

На рис. 6 представлены рентгенограммы исходной малоновой кислоты и образцов, микронизованных из различных растворителей. Исходная малоновая кислота представляет собой ее наиболее распространенную триклинную форму ( $\beta$ -полиморф) [45]. Как можно видеть, положение основных пиков

**Рис. 6.** Рентгенограммы малоновой кислоты, микронизованной методом SAS из различных растворителей:

1 — изопропанол; 2 — *n*-бутанол; 3 — ацетон; 4 — ГФИП; 5 — теоретическая рентгенограмма  $\beta$ -малоновой кислоты, 6 — исходная малоновая кислота



образцов после микронизации не изменяется по сравнению с исходной кислотой. Соответственно, изменения полиморфного состава при диспергировании малоновой кислоты из разных растворителей не наблюдается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что выход продуктов микронизации можно использовать для первичной качественной оценки растворимости в смесях CO<sub>2</sub>—растворитель и определения ее порядка. Для увеличения точности такой оценки необходимо использовать менее концентрированные растворы при проведении SAS, чтобы избежать риска протекания пересыщенного раствора за фильтр на дне осадительного сосуда. Кроме того, пропускание больших объемов раствора также способствует увеличению точности оценки за счет минимизации потерь при сборе субстанции. Описанный подход оценки растворимости микронизируемых субстанций в смесях CO<sub>2</sub>—растворитель можно использовать для экспрессного определения степени пересыщения в системе и качественного предсказания размера осаждаемых методом SAS кристаллов.

Исследовано влияние степени пересыщения на морфологию и размер частиц малоновой и янтарной кислот, микронизованных методом SAS. Показано, что при микронизации с использованием растворов дикарбоновых кислот одинаковой концентрации осаждение в случае янтарной кислоты приводит к существенно меньшему размеру получаемых частиц, что связано с более высоким пересыщением при кристаллизации в сравнении с малоновой кислотой. Продемонстрирована возможность получения α-янтарной кислоты методом SAS.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований. Исследования образцов методом сканирующей электронной микроскопии и рентгенофазового анализа проводились с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Залепугин Д.Ю., Тилькунова Н.А., Чернышова И.В. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2008. Т. 3. № 1. С. 5.
2. Reverchon E. // J. Supercrit. Fluids. 1999. Vol. 15. No 1. P. 1.
3. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. No 12. P. 1337.
4. Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
5. Liu G., Li J., Deng S. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
6. Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Кротова Л.И., Паренаго О.О., Лушин В.В. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2015. Т. 10. № 2. С. 51.
7. Franco P., De Marco I. // Processes. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
8. Esfandiari N. // J. Supercritical Fluids. 2015. Vol. 100. P. 129.
9. Clercq S., Mouahid A., Pèpe G., Badens E. // Crystal Growth & Design. 2020. Vol. 20. No 10. P. 6863.
10. Prosapio V., De Marco I., Reverchon E. // J. Supercrit. Fluids. 2018. Vol. 138. P. 247.
11. Padrela L., Rodrigues M.A., Velaga S.P., Matos H.A., De Azevedo E.G. // Europ. J. Pharmaceutical Sciences. 2009. Vol. 38. No 1. P. 9.
12. O'Sullivan A., Long B., Verma V., Ryan K.M., Padrela L. // Intern. J. Pharmaceutics. 2022. Vol. 621. P. 121798.

13. Nesterov N.S., Shalygin A.S., Pakharukova V.P., Glazneva T.S., Martyanov O.N. // J. Supercrit. Fluids. 2019. Vol. 149. P. 110.
14. Gavrikov A.V., Loktev A.S., Pyukhin A., Mukhin I.E., Bykov M.A., Maslakov K.I., Vorobei A.M., Parenago O.O., Sadovnikov A., Dedov A.G. // Dalton Trans. 2022. Vol. 51. P. 18446.
15. Gavrikov A.V., Loktev A.S., Ilyukhin A.B., Mukhin I.E., Bykov M.A., Vorobei A.M., Parenago O.O., Cherednichenko K.A., Sadovnikov A.A., Dedov A.G. // International Journal of Hydrogen Energy. 2023. Vol. 48. No 8. P. 2998.
16. Franco P., Sacco O., De Marco I., Vaiano V. Catalysts. // 2019. Vol. 9. No 4. P. 346.
17. Philippov A.A., Nesterov N.N., Pakharukova V.P., Martyanov O.N. // Appl.CatalysisA: General. 2022.Vol. 643. P. 118792.
18. Dobrynin O.S., Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Monogarov K.A., Meerov D.B., Pivkina A.N., Muravyev N.V. // Nanomaterials. 2019. Vol. 9. No 10. P. 1386.
19. Pourmortazavi S.M., Hajimirsadeghi S.S. // Ind. Eng. Chem. Res. 2005. Vol. 44. No 17. P. 6523.
20. Зуев Я.И., Воробей А.М., Паренаго О.О. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2020. Т. 15. № 3. С. 27.
21. Vorobei A.M., Ustinovich K.B., Chernyak S.A., Savilov S.V., Parenago O.O., Kiselev M.G. // Materials. 2021. Vol. 14. No 23. P. 7428.
22. Gil-Ramirez A., Rodriguez-Meizoso I. // Separation & Purification Reviews. 2021. Vol. 50. No 1. P. 32.
23. Peper S., Dohrn R. // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 2.
24. Gupta R.B., Shim J.-J. // Solubility in supercritical carbon dioxide. CRC press, 2006.
25. Oparin R.D., Idrissi A., Fedorov M.V., Kiselev M.G. // J. Chem. Eng. Data. 2014. Vol. 59. No 11. P. 3517.
26. Kalikin N.N., Kurskaya M.V., Ivlev D.V., Krestyaninov M.A., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 311. P. 113104.
27. Опарин Р.Д., Воробьев Е.А., Киселев М.Г. // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. 2015. Т. 10. № 3. С. 4.
28. Carrott M.J., Wai C.M. // Analytical chemistry. 1998. Vol. 70. No 11. P. 2421.
29. Lamb D.M., Barbara T.M., Jonas J. // J. of Physical Chemistry. 1986. Vol. 90. No 17. P. 4210.
30. Bratsch S.G. // J. Physical and Chemical Reference Data. 1989. Vol. 18. No 1. P. 1.
31. Knez Ž., Čor D., Knez Hrnčič M. // J. Chemical & Engineering Data. 2017. Vol. 63. No 4. P. 860.
32. Škerget M., Knez Ž., Knez Hrnčič M. // J. Chemical & Engineering Data. 2011. Vol. 56. № 4. P. 694.
33. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 280. P. 212.
34. Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V. // Adv. Powder Technol. 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
35. Кудряшова Е.В., Дейген И.М., Суховерков К.В., Филатова Л.Ю., Клячко Н.Л., Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Паренаго О.О., Антонов Е.Н., Дунаев А.Г., Кротова Л.И., Попов В.К., Егоров А.М. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2015. Т. 10. № 4. С. 52.
36. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Shishkina S.V., Kiselev M.G. // J. Supercrit. Fluids. 2019. Vol. 152. P. 104547.
37. Линников О.Д. // Успехи химии. 2014. Т. 83. № 4. С. 343.
38. Rossmann M., Braeuer A., Leipertz A., Schluoecker E. // J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 82. P. 230.
39. Зуев Я.И., Воробей А.М., Гавриков А.В., Паренаго О.О. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2021. Т. 16. № 3. С. 91.
40. Pretsch E., Bühlmann P., Affolter C. Structure Determination of Organic Compounds. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000.
41. Dobrowolski J.C., Ostrowski S., Kolos R., Jamróz M.H. // Vibrational Spectroscopy. 2008. Vol. 48. No 1. P. 82.
42. McCrone W.C., Hites R. // Anal. Chem. 1954. Vol. 26. No 2. P. 422.
43. Lucaioli P., Nauha E., Gimondi I., Price L.S., Guo R., Iuzzolino L., Singh I., Salvalaglio M., Price S.L., Blagden N. // CrystEngComm. 2018. Vol. 20. No 28. P. 3971.
44. Dodd I.M., Maginn S.J., Harding M.M., Davey R.J. // CSD Communication. 1998.
45. Goedkoop J.A., MacGillavry C.H. // Acta Cryst. 1957. Vol. 10. No 2. P. 125.

**SOLUBILITY OF MALONIC AND SUCCINIC ACIDS  
IN CO<sub>2</sub>-SOLVENT MIXTURES AND MICRONIZATION  
VIA SUPERCRITICAL ANTISOLVENT PRECIPITATION**

**A.M. Vorobei** — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5442-5675. E-mail: vorobei@supercritical.ru

**Y.I. Zuev** — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1278-3984. E-mail: zuev@supercritical.ru (*for correspondence*)

**A.V. Gavrikov** — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3337-8192. E-mail: penguin1990@yandex.ru

**O.O. Parenago** — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4329-3662. E-mail: oparenago@scf-tp.ru

It is shown that the yield of supercritical antisolvent micronization (SAS) can be used for qualitative assessment of the solubility of substances in CO<sub>2</sub>-solvent mixtures. The limitations of this approach are shown and recommendations are given to increase the accuracy of such assessment. The influence of the degree of supersaturation on the morphology and particle size of malonic and succinic acids micronized by the SAS method is investigated. The possibility of obtaining  $\alpha$ -succinic acid by the SAS method is demonstrated.

**К е у о р д s:** supercritical antisolvent precipitation, crystallization, morphology, дикарбоновые кислоты, solubility in supercritical fluids.

**ACKNOWLEDGMENT**

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of state assignment of the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences. The scanning electron microscopy and X-ray diffraction measurements were performed using shared experimental facilities supported by IGIC RAS state assignment.

**REFERENCES**

1. Zalepugin D.Yu., Tilkunova N.A., Chernyshova I.V. // *Sverhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika*. 2008. No 1. P. 5. 0028 (*in Russ.*).
2. Reverchon E. // *J. Supercrit. Fluids*. 1999. Vol. 15. № 1. P. 1.
3. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // *Russ. Chem. Rev.* 2020. Vol. 89. No 12. P. 1337.
4. Vorobei A.M., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
5. Liu G., Li J., Deng S. // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
6. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B. et al. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2016. Vol. 10. P. 1072.
7. Franco P., De Marco I. // *Processes*. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
8. Esfandiari N. // *J. Supercrit. Fluids*. 2015. Vol. 100. P. 129.
9. Clercq S., Mouahid A., Pèpe G., Badens E. // *Crystal Growth & Design*. 2020. Vol. 20. № 10. P. 6863.
10. Prosapio V., De Marco I., Reverchon E. // *J. Supercrit. Fluids*. 2018. Vol. 138. P. 247.
11. Padrela L., Rodrigues M.A., Velaga S.P., Matos H.A., De Azevedo E.G. // *Europ. J. Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 38. No 1. P. 9.
12. O'Sullivan A., Long B., Verma V., Ryan K.M., Padrela L. // *Intern. J. Pharmaceutics*. 2022. Vol. 621. P. 121798.

13. Nesterov N.S., Shalygin A.S., Pakharukova V.P., Glazneva T.S., Martyanov O.N. // J. Supercrit. Fluids. 2019. Vol. 149. P. 110.
  14. Gavrikov A.V., Loktev A.S., Ilyukhin A., Mukhin I.E., Bykov M.A., Maslakov K.I., Vorobei A.M., Parenago O.O., Sadovnikov A., Dedov A.G. // Dalton Trans. 2022. Vol. 51. P. 18446.
  15. Gavrikov A.V., Loktev A.S., Ilyukhin A.B., Mukhin I.E., Bykov M.A., Vorobei A.M., Parenago O.O., Cherednichenko K.A., Sadovnikov A.A., Dedov A.G. // International Journal of Hydrogen Energy. 2023. Vol. 48. No 8. P. 2998.
  16. Franco P., Sacco O., De Marco I., Vaiano V. // Catalysts. 2019. Vol. 9. № 4. P. 346.
  17. Philippov A.A., Nesterov N.N., Pakharukova V.P., Martyanov O.N. // Appl. Catalysis A: General. 2022. Vol. 643. P. 118792.
  18. Dobrynin O.S., Zharkov M.N., Kuchurov I.V., Fomenkov I.V., Zlotin S.G., Monogarov K.A., Meerov D.B., Pivkina A.N., Muravyev N.V. // Nanomaterials. 2019. Vol. 9. No 10. P. 1386.
  19. Pourmortazavi S.M., Hajimirsadeghi S.S. // Ind. Eng. Chem. Res. 2005. Vol. 44. No 17. P. 6523.
  20. Zuev Y.I., Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2021. Vol. 15. P. 11072.
  21. Vorobei A.M., Ustinovich K.B., Chernyak S.A., Savilov S.V., Parenago O.O., Kiselev M.G. // Materials. 2021. Vol. 14. No 23. P. 7428.
  22. Gil-Ramirez A., Rodriguez-Meizoso I. // Separation & Purification Reviews. 2021. Vol. 50. No 1. P. 32.
  23. Peper S., Dohrn R. // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 2.
  24. Gupta R.B., Shim J.-J. Solubility in supercritical carbon dioxide. CRC press, 2006.
  25. Oparin R.D., Idrissi A., Fedorov M.V., Kiselev M.G. // J. Chem. Eng. Data. 2014. Vol. 59. No 11. P. 3517.
  26. Kalikin N.N., Kurskaya M.V., Ivlev D.V., Krestyaninov M.A., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Idrissi A., Kiselev M.G. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 311. P. 113104.
  27. Oparin, R.D., Vorobyev, E.A. & Kiselev, M.G. Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. Vol. 10, P. 1108.
  28. Carrott M.J., Wai C.M. // Analytical chemistry. 1998. Vol. 70. No 11. P. 2421.
  29. Lamb D.M., Barbara T.M., Jonas J. // J. Physical Chemistry. 1986. Vol. 90. No 17. P. 4210.
  30. Bratsch S.G. // J. Physical and Chemical Reference Data. 1989. Vol. 18. No 1. P. 1.
  31. Knez Ž., Cör D., Knez Hrnčič M. // J. Chemical & Engineering Data. 2017. Vol. 63. No 4. P. 860.
  32. Škerget M., Knez Ž., Knez Hrnčič M. // J. Chemical & Engineering Data. 2011. Vol. 56. No 4. P. 694.
  33. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 280. P. 212.
  34. Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V. // Adv. Powder Technol. 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
  35. Kudryashova E.V., Deygen I.M., Sukhoverkov K.V., et al. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. Vol. 10. P. 1201.
  36. Oparin R.D., Vaksler Y.A., Krestyaninov M.A., Idrissi A., Shishkina S.V., Kiselev M.G. // J. Supercrit. Fluids. 2019. Vol. 152. P. 104547.
  37. Linnikov O.D. // Russian Chemical Reviews. 2014. Vol. 83. No 4. P. 343.
  38. Rossmann M., Braeuer A., Leipertz A., Schluoecker E. // J. Supercrit. Fluids. 2013. Vol. 82. P. 230.
  39. Zuev Y.I., Vorobei A.M., Gavrikov A.V., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2021. Vol. 16. No 7. P. 1.
  40. Pretsch E., Bühlmann P., Affolter C. Structure Determination of Organic Compounds. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000.
  41. Dobrowolski J.C., Ostrowski S., Kolos R., Jamroz M.H. // Vibrational Spectroscopy. 2008. Vol. 48. No 1. P. 82.
  42. McCrone W.C., Hites R. // Anal. Chem. 1954. Vol. 26. No 2. P. 422.
  43. Lucaioli P., Nauha E., Gimondi I., Price L.S., Guo R., Iuzzolino L., Singh I., Salvalaglio M., Price S.L., Blagden N. // CrystEngComm. 2018. Vol. 20. No 28. P. 3971.
  44. Dodd I.M., Maginn S.J., Harding M.M., Davey R.J. // CSD Communication. 1998.
  45. Goedkoop J.A., MacGillivray C.H. // Acta Cryst. 1957. Vol. 10. No 2. P. 125.
- 
-