

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА В СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА И ТРИФТОРМЕТАНЕ

**Е.Н. Антонов** — ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9086-1741. Эл. почта: e\_n\_antonov@mail.ru

**Л.И. Кротова** — ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7752-2921. Эл. почта: krollar@yandex.ru

**Г.В. Мишаков** — ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 000-00022-3626-3334. Эл. почта: mgennadii@mail.ru (для переписки)

**В.К. Попов** — ИФТ ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9305-6964. Эл. почта: vladikarpopov@gmail.com

©2021 г. Поступила в редакцию 19.05.2021 г. Прошла рецензирование 05.06.2021 г.  
Принята к публикации 05.06.2021 г.

Измерена растворимость левофлоксацина (ЛФЦ) в сверхкритических диоксиде углерода и трифторметане в диапазоне давлений 10–30 МПа при температуре 323 и 373 К. Растворимость определялась по изменению массы навески ЛФЦ, выдерживаемой в СК-флюиде при заданных температуре и давлении. Полученное значение растворимости ЛФЦ в СК-трифторметане при давлении 30 МПа и температуре 323 К практически на порядок превышает растворимость в СК-диоксиде углерода при тех же условиях —  $(5,6 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$  мольных долей против  $(5,9 \pm 0,3) \cdot 10^{-6}$  мольных долей. При давлении 30 МПа и температуре 373 К растворимость ЛФЦ в СК-трифторметане достигает значения  $(8,3 \pm 0,3) \cdot 10^{-5}$  мольных долей. Полученные результаты являются основанием для дальнейшей разработки и оптимизации процессов СКФ-микронизации различных антибиотиков группы фторхинолонов без участия жидкого соразтворителя.

К л ю ч е в ы е с л о в а: левофлоксацин, растворимость, сверхкритический диоксид углерода, сверхкритический трифторметан.

### ВВЕДЕНИЕ

Левофлоксацин (ЛФЦ) является препаратом широкого спектра действия из группы фторхинолонов 3-го поколения с брутто-формулой  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , обладающим высокой антибактериальной активностью, хорошим профилем безопасности и тканевым распределением, что обеспечивает возможность достижения его высокой концентрации в очаге инфекции [1, 2]. При разработке лекарственных форм пролонгированного действия на основе ЛФЦ для улучшения его биодоступности и гомогенного распределения по объему биодеградируемых полимерных частиц-носителей требуется предварительное измельчение исходной фармацевтической субстанции (характерные размеры частиц — 100 мкм и более) до микрочастиц, размером  $\leq 10$  мкм. Для этого сегодня могут использоваться различные технологии: механический помол, измельчение в сверхзвуковом воздушном потоке, сублимация, перекристаллизация из раствора и целый ряд других [3, 4].

Применение сверхкритических флюидных (СКФ) технологий, в частности, метода быстрого расширения сверхкритического раствора (RESS), для

микронизации лекарственных веществ имеет определенные преимущества перед перечисленными выше традиционными способами [5]. В методе RESS не используются токсичные растворители и высокие температуры, способные вызывать загрязнение микронизированной субстанции вредными остаточными примесями или приводить к ее термодegradации и снижению биоактивности.

Благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам сверхкритический диоксид углерода (СК-СО<sub>2</sub>) является наиболее часто применяемой средой в различных СКФ-процессах при обработке материалов. Он инертный, нетоксичный, относительно недорогой и имеет легко достижимые критические параметры ( $T_c = 304,13 \text{ К}$ ,  $P_c = 7,38 \text{ МПа}$ ) [6]. Однако неполярная природа СК-СО<sub>2</sub> обуславливает довольно низкую растворимость в нем многих (особенно полярных) лекарственных веществ [7]. В свою очередь, использование полярных растворителей, например сверхкритического трифторметана (СК-СНF<sub>3</sub>), позволяет заметно увеличить растворимость полярных соединений и эффективно применять его для СКФ-микронизации различных фармацевтических субстанций [8, 9]. При этом СНF<sub>3</sub>, также как и СО<sub>2</sub>, широко используется в промышленности и имеет еще более низкие значения критических параметров ( $T_c = 299,29 \text{ К}$ ,  $P_c = 4,83 \text{ МПа}$ ) [6].

Вопрос растворимости целевого соединения в подходящем СК-растворителе является ключевым как для выбора оптимального метода микронизации, так и вообще для использования СКФ-технологий. При этом литературные данные по растворимости для конкретных пар «растворяемое вещество—растворитель» достаточно ограничены.

К настоящему времени разработано много методов измерения растворимости твердых веществ в СК-растворителях: хроматография, метод «исчезающей точки», метод статической рециркуляции и динамического потока, метод динамического насыщения раствора [10, 11]. Перечисленные методы позволяют измерять растворимость с достаточной точностью, однако требуют специального оборудования и опыта в проведении таких экспериментов.

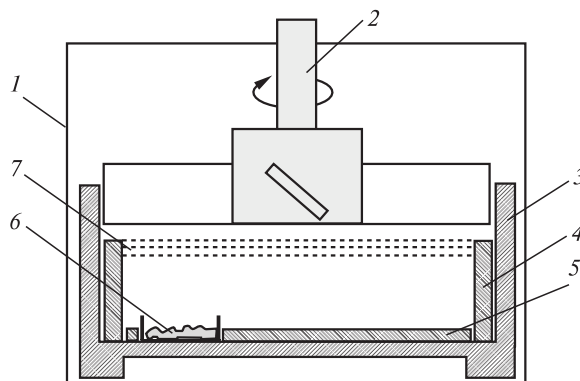
Чувствительным способом измерения растворимости слаборастворимых соединений является ИК-спектроскопия [11, 12]. Однако, в этом случае необходима оптическая кювета высокого давления с обогревом и с возможностью готовить в ней исследуемый раствор.

В то же время существует возможность измерения растворимости весовым методом с приемлемой точностью с помощью СКФ-установки. При этом увеличение объема растворителя способствует повышению чувствительности метода, например для объема в 100 см<sup>3</sup> она составляет не менее 10<sup>-5</sup> г/см<sup>3</sup>. Для изменения массы ЛФЦ в 1 мг в трифторметане при 150 МПа и 100 °С чувствительность составляет ~3 · 10<sup>-6</sup> мол. доли.

В настоящей работе проведено исследование растворения ЛФЦ в СК-СО<sub>2</sub> и СК-СНF<sub>3</sub> при различных условиях с целью определения возможности использования этих соединений для СКФ-микронизации ЛФЦ методом RESS без жидкого растворителя.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали фармацевтическую субстанцию левофлоксацин (Sigma-Aldrich, США), диоксид углерода (ООО «НИИ КМ», Россия) и трифторметан (АО «Русхимпром», Россия). Растворимость ЛФЦ определяли



**Рис. 1.** Размещение образца в камере высокого давления установки RESS100:

1 — камера высокого давления; 2 — четырехлопастная мешалка турбинного типа; 3 — цилиндрическая чашка; 4 — колпак с сетчатым верхом; 5 — диск с вырезом, фиксирующий положение лотка; 6 — лоток с навеской ЛФЦ; 7 — слой металлической сетки

по изменению его массы в результате выдержки в СК- $\text{CO}_2$  и в СК- $\text{CHF}_3$ , которую измеряли с помощью электронных микровесов PA214C (OHAUS, США), дискретность отсчета 0,0001 г. Эксперименты проводили на установке RESS100 (Thar Technologies Inc., США), имеющей автоматизированную систему управления и позволяющую работать при давлении и температуре вплоть до 40 МПа и 373 К, соответственно. Схема камеры высокого давления RESS 100 для измерения растворимости приведена на рис. 1.

Навеску ЛФЦ массой 20–30 мг помещали в лоток из алюминиевой фольги (размер  $12 \times 10 \times 3$  мм, вес 46 мг) и равномерно распределяли на его дне для хорошего контакта с растворителем. Лоток размещали в цилиндрической металлической чашке, которую сверху накрывали колпаком из 5 слоев металлической сетки с ячейками  $40 \times 40$  мкм. Расстояние от бортов лотка до сетки составляло 5 мм, а от сетки до мешалки 7 мм. Сетчатый колпак использовали для предотвращения механического уноса частиц ЛФЦ из лотка при напуске и выпуске газа, а также при работе магнитной мешалки, скорость вращения которой ограничивали величиной в 400 об/мин. Лоток с навеской фиксировали в определенном месте чашки и затем помещали внутри камеры. Свободный объем камеры высокого давления ( $66,1 \text{ см}^3$ ) был измерен путем ее заполнения этиловым спиртом.

Нагретую до заданной температуры камеру заполняли  $\text{CO}_2$  или  $\text{CHF}_3$ . Хотя ЛФЦ имеет достаточно высокую термическую стабильность вплоть до 498–500 К [13], эксперименты проводили при 373 К включительно при давлении флюидов в диапазоне 10–30 МПа. После достижения заданного давления ЛФЦ выдерживали в камере при непрерывной работе мешалки в течение 1 ч, так как дальнейшее увеличение времени выдержки не приводило к росту количества растворенного ЛФЦ.

Далее давление медленно (15–20 мин) снижали, лоток с оставшимся ЛФЦ извлекали из камеры и взвешивали. Перед новым измерением для удаления возможных остатков ЛФЦ все элементы камеры и лоток тщательно промывали ацетоном и сушили. Для каждого значения температуры и давления СКФ проводили 4 измерения и полученные значения усредняли. Специальными опытами было показано, что в ходе экспериментов конвекционного

уноса вещества из лотка не происходит, и убыль массы навески ЛФЦ связана только с его растворением.

Изучение морфологии исходной субстанции ЛФЦ, а также микрочастиц, полученных в ходе его СКФ-обработки, проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с помощью электронного микроскопа Phenom ProX (Phenom, Нидерланды).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных по изменению массы ЛФЦ была рассчитана его растворимость в мол. долях, для вычисления которой были использованы значения молярной плотности  $\text{CO}_2$ , приведенные в [6]. Измеренные изменения массы и вычисленные значения растворимости ЛФЦ при 323 К для трех значений давления  $\text{CO}_2$  представлены в табл. 1, где для сравнения приведены данные из работы [7] по растворимости офлоксацина, полученные в аналогичных условиях.

Сравнение растворимостей обоих соединений в СК- $\text{CO}_2$  показывает, что растворимость ЛФЦ в 1,5–4,5 раза выше, чем офлоксацина, причем с ростом давления (с повышением растворимости) разница между этими значениями увеличивается. Возможно, в нашем случае это объясняется более эффективным перемешиванием раствора. Следует также отметить, что приведенные в [7] величины растворимости для давления 15 и 20 МПа одинаковы, что, по-видимому, говорит о недостаточной чувствительности использованного метода измерений.

Левифлоксацин представляет собой L-энантиомер офлоксацина, который является рацемической смесью L- и D-энантиомеров. Тот факт, что растворимость рацемической смеси, т.е. офлоксацина, в СК- $\text{CO}_2$  оказывается ниже, чем растворимость одного из энантиомеров (в нашем случае ЛФЦ) не является исключением. Известно, например, что растворимость рацемата ибупрофена (RS-форма) в СК- $\text{CO}_2$  в два-три раза ниже, чем растворимости его R- и S-изомеров [12, 14].

В целом, несмотря на более высокие значения растворимости, полученные в наших экспериментах, по сравнению с данными работы [7], растворимость ЛФЦ в СК- $\text{CO}_2$  является весьма низкой, поэтому использование метода RESS без жидкого соразтворителя для микронизации ЛФЦ в этой среде представляется неэффективным.

Растворимость ЛФЦ в  $\text{CHF}_3$  рассчитывали также как и в случае  $\text{CO}_2$ . Измеренные изменения массы и полученные зависимости растворимости

Таблица 1

**Изменение массы и значения растворимости ЛФЦ и офлоксацина [7]  
при температуре 323 К и различных давлениях СК- $\text{CO}_2$**

Давление $\text{CO}_2$ , МПа	15	20	30
Изменение массы ЛФЦ, мг	$0,65 \pm 0,1$	$1,55 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$
Растворимость ЛФЦ ( $\times 10^6$ ), мол. доля	$1,7 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,3$
Растворимость офлоксацина ( $\times 10^6$ ), мол. доля [7]	$1,05 \pm 0,05$	$1,05 \pm 0,01$	$1,34 \pm 0,12$

Таблица 2

Давление $\text{CHF}_3$ , МПа		11	15	20	25	30
Изменение массы ЛФЦ, мг	323 К	$2,1 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,3$	$8,6 \pm 0,7$	$14,1 \pm 0,3$	$20,2 \pm 0,2$
	373 К	$0,4 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,1$	$11,3 \pm 0,3$	$24,8 \pm 0,9$
Растворимость ЛФЦ ( $\times 10^6$ ), мол. доля	323 К	$8,3 \pm 0,4$	$16,4 \pm 1,0$	$25,9 \pm 2,1$	$40,4 \pm 0,9$	$55,7 \pm 0,3$
	373 К	$2,9 \pm 0,4$	$7,0 \pm 1,0$	$28,4 \pm 0,4$	$41,0 \pm 1,1$	$83,2 \pm 3,0$

ЛФЦ в СК- $\text{CHF}_3$  от давления при температуре 323 и 373 К даны в табл. 2 и на рис. 2.

Из приведенных данных видно, что полученные изотермы растворимости пересекаются; это обусловлено термодинамическими характеристиками СК- $\text{CHF}_3$ . При постоянной температуре с увеличением давления растет плотность растворителя и, соответственно, растворимость ЛФЦ. Повышение температуры приводит к росту давления насыщенных паров ЛФЦ, увеличивая его растворимость. При этом уменьшается плотность растворителя, что ведет к снижению растворимости. Эти два конкурирующих процесса приводят к пересечению изотерм растворимости на диаграмме состояния. Подробный анализ появления точек пересечения изотерм растворимости ряда лекарственных соединений проведен в работе [15].

Измеренная растворимость ЛФЦ в СК- $\text{CHF}_3$  при 323 и 373 К и при повышении давления от 11 до 30 МПа лежит в пределах от  $2,9 \cdot 10^{-6}$  до  $8,3 \cdot 10^{-5}$  мол. долей. Сравнение значений растворимости ЛФЦ в СК- $\text{CHF}_3$  и в СК- $\text{CO}_2$ , измеренных при одинаковых давлении (30 МПа) и температуре (323 К), показывает, что растворимость в СК- $\text{CHF}_3$  на порядок выше, чем в СК- $\text{CO}_2$ :  $5,57 \cdot 10^{-5}$  и  $5,93 \cdot 10^{-6}$ , соответственно.

СЭМ-изображения частиц исходной фармсубстанции ЛФЦ, частиц, образовавшихся на внешней поверхности сетки колпака после медленного сброса

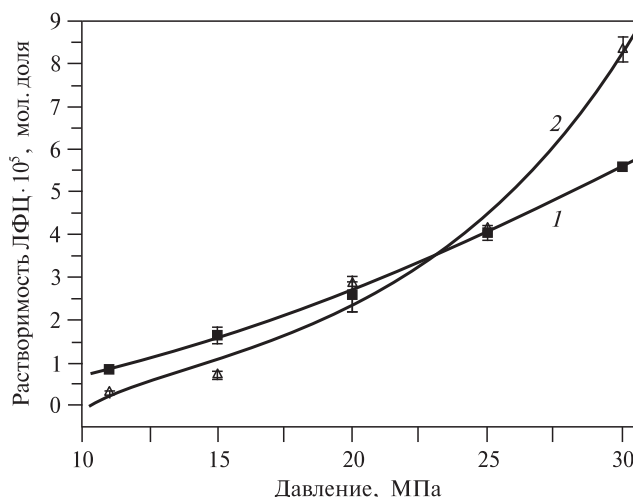


Рис. 2. Зависимость растворимости ЛФЦ в  $\text{CHF}_3$  от давления при различных температурах, К:  
1 — 323; 2 — 373

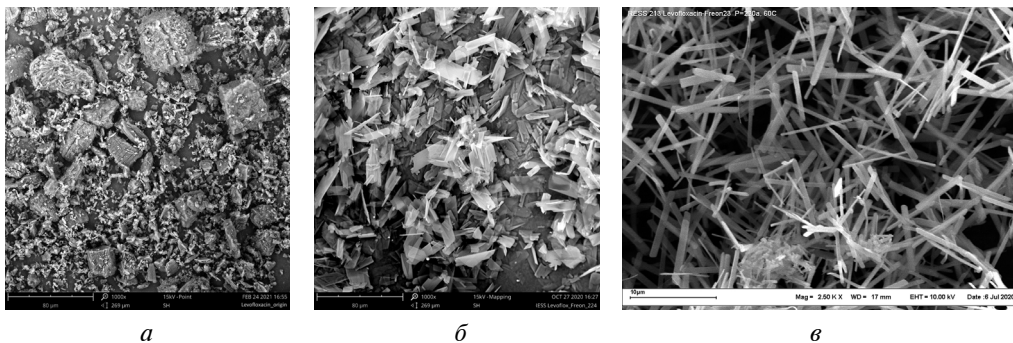


Рис. 3. СЭМ микрофотографии частиц ЛФЦ:

*а* — исходные; *б* — осажденные на внешней поверхности сетки колпака при медленном сбросе давления; *в* — полученные методом RESS

давления и в результате RESS, приведены на рис. 3. При получении образцов, изображенных на рис. 3*б* и 3*в*, в качестве СК-растворителя использовали трифторметан.

Видно, что микрочастицы, сформировавшиеся на внешней поверхности сетки при медленном сбросе давления, представляют собой тонкие пластины, толщиной до 5 и длиной до 30 мкм. В то время как микрочастицы, образовавшиеся в результате RESS, имеют вид игольчатых кристаллов толщиной до 2 и длиной до 10 мкм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен способ измерения растворимости, не требующий специальных установок. Фактически это вариант динамического метода и метода рециркуляции [16, 17]. В динамическом методе растворимость также оценивается по убыли растворяемого вещества. Однако в отличие от описанного подхода вещество взвешивается, будучи помещенным в массивный стальной цилиндр, масса которого может быть весьма большой (более 200 г [16]), что сильно ограничивает точность измерения. В методе рециркуляции осажденное из насыщенного раствора вещество также взвешивается вместе с сосудом осаждения. Очевидно, что зарегистрировать небольшое изменение массы растворяемого вещества в легкой лотке значительно проще и точнее.

Аналогичный подход описан в [18] с той разницей, что при этом известную порцию исследуемого вещества перед измерением прессовали в таблетку, которую после выдержки в СК-СО<sub>2</sub> и быстром сбросе давления вновь взвешивали. Однако, прессование уменьшает площадь поверхности, контактирующей с растворителем, что замедляет растворение, а быстрый сброс давления может привести к отрыву приповерхностного слоя таблетки.

В настоящей работе найдено, что растворимость ЛФЦ в СК-CHF<sub>3</sub> при 323 и 373 К в диапазоне давлений от 11 до 30 МПа изменяется в пределах от  $2,9 \cdot 10^{-6}$  до  $8,3 \cdot 10^{-5}$  мол. долей. Сравнение величин растворимости ЛФЦ в двух СК-средах, измеренных в одинаковых условиях, показывает, что растворимость ЛФЦ в СК-CHF<sub>3</sub> на порядок выше, чем в СК-СО<sub>2</sub>. Использование СК-CHF<sub>3</sub> в качестве растворителя позволяет усовершенствовать микронизацию ЛФЦ и других антибиотиков группы фторхинолонов методом RESS, дает воз-

возможность отказаться от жидкого соразтворителя или минимизировать его количество.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части развития СКФ-методов микронизации биоактивных веществ и РФФИ (проект 18-29-06062 МК) в части разработки лекарственных форм пролонгированного действия.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Мусеева С.В. // РМЖ Медицинское обозрение. 2013. № 19. С. 973.
2. Синопальников А.И. // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 11. С. 851.
3. Loh Z.H., Samanta A.K., Heng P.W.S. // Asian Journal of Pharmaceutical Science . 2015. Vol. 10. № 4. P. 255.
4. Flicker F., Eberle V.A., Betz G. // Pharmaceutics. 2012. Vol. 4. № 1. P. 58.
5. Reverchon E., Adami R. // J. of Supercritical Fluids. 2006. Vol. 37. № 1. P. 1.
6. NIST Chemistry WebBook (<https://doi.org/10.18434/T4D303>)
7. Chim R., Marceneiro S., Braga M.E.M., Dias A.M.A., de Sousa H.C. // Fluid Phase Equilibria. 2012. Vol. 331. P. 6.
8. Fattahi A., Karimi-Sabet J., Keshavarz A., Golzary A., Rafiee-Tehrani M., Dorkoosh F. // J. of Supercritical Fluids. 2016. Vol. 107. P. 469.
9. Reverchon E., Della Porta G., Taddeo R., Pallado P., Stassi A. // Industrial Engin. Chem. Res. 1995. Vol. 34. № 11. P. 4087.
10. Hadi Behjati Rad, Javad Karimi Sabet and Farshad Varaminian // Braz. J. Chem. Eng. 2019. Vol. 36. No 04 (October–December) P. 1367. <https://doi.org/10.1590/0104-6632.20190364s20170493>
11. Опарин П.Д., Воробьев Е.А., Киселев М.Г. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2015. Т. 10. № 3. С. 4.
12. Антонов Е.Н., Минаева С.А., Попов В.К. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2012. Т. 7. № 3. С. 90.
13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149096#section=Melting-Point>
14. Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R., Chan H.K. // Ind. Eng. Chem. Res. 2000. Vol. 39. P. 4794.
15. Kalikin N.N., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Kiselev M.G. // J. Molec. Liquids. 2021. Vol. 334. № 10. 115997. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115997.
16. Хабриев И.Ш. Дис. ... канд. тех. наук. Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 2017 ([https://old.kai.ru/science/disser/files/file\\_214/text\\_diss.pdf](https://old.kai.ru/science/disser/files/file_214/text_diss.pdf))
17. Кузнецова И.В., Гильмутдинов И.И., Гильмутдинов И.М., Мухамадиев А.А., Сабирзянов А.Н. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2012. Т. 7. № 3. С. 80.
18. Safar Ali Shojaee, Hamid Rajaei Ali Zeinolaberdini Hezave, Mostafa Lashkarbolooki, Feridun Esmaelzadeh // Chem. Ind. Chem. Eng. Q. 2014. Vol. 20. № 3. P. 387. DOI 10.2298/CICEQ 121128021s)

### COMPARATIVE STUDY OF LEVOFLOXACIN SOLUBILITY IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE AND TRIFLUOROMETHANE

**E.N. Antonov** — Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9086-1741. E-mail: e\_n\_antonov@mail.ru

**L.I. Krotova** — Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7752-2921. E-mail: krollar@yandex.ru

**G.V. Mishakov** — Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 000-00022-3626-3334. E-mail: mgennadii@mail.ru (*for correspondence*)

**V.K. Popov** — Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9305-6964. E-mail: vladikarpopov@gmail.com

---

The solubility of levofloxacin (LFC) in supercritical carbon dioxide and trifluoromethane was measured in the pressure range 10–30 MPa at temperatures of 323 K and 373 K. Solubility was determined by changing the weight of the LFC powder held in the supercritical fluid (SC) at given temperature and pressure. The obtained solubility value of LFC in SC-trifluoromethane reaches a value  $(8.3 \pm 0.3) \cdot 10^{-5}$  mole fractions at 30 MPa and 373 K. Solubility of LFC in SC-trifluoromethane at a pressure of 30 MPa and a temperature of 323 K  $((55.7 \pm 0.3) \cdot 10^{-6}$  mole fractions), almost by an order of magnitude exceeds the solubility in SC carbon dioxide  $((5.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-6}$  under the same conditions. The obtained results are the basis for further development and optimization of processes of supercritical fluid micronization of LFC and other antibiotics of fluoroquinolone group without participation of liquid co-solvent.

**Key words:** levofloxacin, solubility, supercritical carbon dioxide, supercritical trifluoromethane.

---

## ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Russian Ministry of Science and Higher Education in terms of the Government assignment of the Federal Scientific Research Centre Crystallography and Photonics, Russian Academy of Sciences (development of SCF methods for creating bioactive scaffolds), and the Russian Foundation for Basic Research (Grant no. 18-29-06062 mk) (development of sustained-release dosage forms).

## REFERENCES

1. *Samoilova A.G., Vasilieva I.A., Bagdasarian T.R., Moiseeva S.V.* // RMJ Med. Obozrenie. 2013. No 19. P. 973.
2. *Sinopal'nikov A.I.* // Klin. med. 2016. Vol. 94. No 11. P. 851.
3. *Loh Z.H., Samanta A.K., Heng P.W.S.* // Asian Journal of Pharmaceutical Science . 2015. Vol. 10. N 4. P. 255.
4. *Flicker F., Eberle V.A., Betz G.* // Pharmaceutics. 2012. Vol. 4. No 1. P. 58.
5. *Reverchon E. Adami R.* // J. of Supercritical Fluids. 2006 Vol. 37. No 1. P. 1.
6. NIST Chemistry WebBook (<https://doi.org/10.18434/T4D303>)
7. *Chim R., Marceneiro S., Braga M.E.M., Dias A.M.A., de Sousa H.C.* // Fluid Phase Equilibria. 2012. Vol. 331. P. 6.
8. *Fattahi A., Karimi-Sabet J., Keshavarz A., Golzary A., Rafiee-Tehrani M., Dorkoosh F.* // J. of Supercritical Fluids. 2016. Vol. 107. P. 469.
9. *Reverchon E., Della Porta G., Taddeo R., Pallado P., Stassi A.* // Industrial Engin. Chem. Res. 1995. Vol. 34. N 11. P. 4087.
10. *Hadi Behjati Rad, Javad Karimi Sabetand Farshad Varaminian* // Braz. J. Chem. Eng. 2019. Vol. 36. No 04 (October–December). P. 1367. <https://doi.org/10.1590/0104-6632.20190364s20170493>

11. *Oparin R.D., Vorobyev E.A., Kiselev M.G.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2015. Vol. 10. No 3. P. 4.
  12. *Antonov E.N., Minaeva S.A., Popov V.K.* // Russ. J. Phys. Chem. B. 2012. Vol. 7. No 3. P. 90.
  13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/149096#section=Melting-Point>
  14. *Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N.R., Chan H.K.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2000. Vol. 39. P. 4794.
  15. *Kalikin N.N., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Kiselev M.G.* // J. Molec. Liquids. 2021. Vol. 334. No 10. 115997. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115997.
  16. *Habriev I.A.* Thesis for the degree of candidate of technical sciences. Kazan National Research Technological University, Kazan, 2017. ([https://old.kai.ru/science/disser/files/file\\_214/text\\_diss.pdf](https://old.kai.ru/science/disser/files/file_214/text_diss.pdf)).
  17. *Kuznetsova I.V., Gilmutdinov I.I., Gilmutdinov I.M., Mukhamadiev A.A., Sabirzyanov A.N.* // Sverkhkritischeskie Flyuidy: Teoriya i Praktika. 2012. Vol. 7. No 3. P. 80 (*In Russ*).
  18. *Safar Ali Shojaee, Hamid Rajaei Ali Zeinolaberdini Hezave, Mostafa Lashkarbolooki, Feridun Esmaelzadeh* // Chem. Ind. Chem. Eng. Q. 2014. Vol. 20. No 3. P. 387. DOI 10.2298/CICEQ 121128021s
- 
-