

СОВМЕЩЕНИЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО АНТИСОЛЬВЕНТНОГО ОСАЖДЕНИЯ И УФ-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ В СМЕСЯХ CO₂—РАСТВОРИТЕЛЬ

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
(для переписки)

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

М.О. Костенко — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-7151-678X. Эл. почта: kostenko@supercritical.ru

Я.П. Рубцов — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной физико-химической инженерии, ORCID: 0009-0004-9940-8213. Эл. почта: rubtsov.yasha@mail.ru

О.О. Паренаго — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4329-3662. Эл. почта: oparenago@scf-tp.ru

©2025 г. Поступила в редакцию 07.07.2025 г. Прошла рецензирование 08.08.2025 г.
Принята к публикации 08.08.2025 г.

Предложен новый способ измерения растворимости в многокомпонентных флюидах, основанный на совмещении сверхкритического антисольвентного осаждения и УФ-спектроскопии (SAS—УФС). На примере ацетилсалициловой кислоты проведено сравнение результатов измерения растворимости, полученных с использованием предложенного в работе метода с литературными данными. Данные по растворимости ацетилсалициловой кислоты, полученные методом SAS—УФС, в целом согласуются с литературными данными: порядок полученных значений совпадает во всех условиях. Для подавляющего большинства опытов значения растворимости, получаемые методом SAS—УФС, лежат в диапазоне между значениями, полученными динамическим методом и SAS—СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография). Такие результаты косвенно свидетельствуют о корректности получаемых данных.

Ключевые слова: сверхкритическое антисольвентное осаждение, морфология, кристаллизация, растворимость.

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря ряду уникальных свойств сверхкритических флюидов (СКФ) в последнее время их активно используют для создания микро-, субмикро- и наночастиц. Основное преимущество СКФ связано прежде всего с возможностью проведения процесса без использования токсичных органических растворителей либо с простотой элиминирования их остатков в получаемом продукте [1].

Одним из таких подходов является метод сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS — Supercritical AntiSolvent precipitation). Применение этого метода актуально для тех задач, в которых к характеристикам получаемых частиц предъявляются строгие требования, а получаемый продукт имеет высокую стоимость. Метод SAS основан на создании пересыщения в растворе

микронизируемого вещества с помощью используемого СКФ-антирастворителя. В большинстве случаев в роли антирастворителя выступает сверхкритический диоксид углерода (СК-CO₂). Среди сверхкритических флюидных подходов получения частиц метод SAS является наиболее универсальным, так как большая часть фармацевтических субстанций представляет собой полярные органические соли, обладающие очень низкой растворимостью в СК-CO₂ [2–6].

Одним из наиболее важных термодинамических факторов, определяющим характеристики осаждаемого продукта при микронизации SAS, является пересыщение, при котором происходит процесс. Для управления морфологией и размером осаждаемых SAS-кристаллов необходимо знать степень пересыщения в процессе кристаллизации, что требует быстрого и удобного способа определения растворимости микронизируемых веществ в смесях растворитель—антирастворитель. Отметим, что задача определения растворимости в многокомпонентных флюидах является востребованной и в других сферах применения, как, например, экстракция [7].

Задача определения растворимости в сверхкритических средах нетривиальна и трудозатратна. Это связано со сложностью отбора проб из фазы СКФ [8]. В статических условиях даже небольшая часть объема фазы, извлеченная из автоклава, изменяет равновесие внутри него, что может привести к искажению получаемых значений растворимости. Кроме того, во многих методах извлекаемая проба должна находиться под давлением до конца анализа, в противном случае раствор будет осаждаться из расширяющегося флюида, что также приведет к ошибке измерения. Подробная классификация методов измерения растворимости в сверхкритических средах представлена в работе [9]. Однако чаще используют более простые классификации и методы определения растворимости в сверхкритических средах, которые делят на статические и динамические [10]. В статических методах готовят раствор определяемого вещества в СКФ в автоклаве и после достижения равновесия полученный раствор исследуют тем или иным аналитическим методом. Среди них распространены спектроскопические (в ИК- [11] и УФ/Вид- [12] диапазонах, а также ЯМР- [13]), гравиметрические [14], хроматографические [15], визуальные [16, 17] и иные методы. Основное преимущество статических методов — точность, но они требуют много времени для достижения необходимого равновесия в статических условиях [11]. Особенно трудоемкой становится реализация статических методов при исследовании многокомпонентных систем из-за сложностей, связанных с точным поддержанием состава флюида, а также интерпретацией спектроскопических данных.

Динамические методы измерения растворимости в большинстве случаев основаны на гравиметрии [18] либо спектрофотометрии. В случае гравиметрического анализа 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 определенных масс рассчитывают растворимость. В случае спектрофотометрического анализа определение растворимости проводят с использованием проточных ячеек высокого давления, которые позволяют отслеживать выход раствора на насыщение по показателю оптического поглощения в выбранном диапазоне длин волн. Динамические методы несколько быстрее статических, но все же требуют значительного количества времени для реализации, особенно при применении

к многокомпонентным флюидам. Помимо этого, динамические методы обычно характеризуются меньшей точностью. Процесс проводят при низких значениях потока СК-СО₂—растворитель, чтобы обеспечить условия, близкие к насыщению. Кроме того, в случае использования гравиметрии, если используется жидкий соразтворитель, то собранные образцы должны быть высушены перед взвешиванием. По описанным причинам, объем опубликованных данных по растворимости в многокомпонентных флюидах скуден даже по сравнению с данными для чистого СК-СО₂ [19, 20].

Несколько подходов к измерению растворимости в многокомпонентных флюидах были разработаны непосредственно в рамках исследований, связанных с SAS [21—28]. В частности, Брауэр и др. [22—27] добились значительного прогресса в понимании различных аспектов процесса SAS, используя несколько аналитических *in situ* методов, таких как рамановская спектроскопия. В этих работах было достигнуто более глубокое понимание механизмов, управляющих образованием частиц SAS, включая роль взаимосвязи между временем разрушения струи и временем исчезновения остаточного поверхностного натяжения, а также влияние параметров процесса на локальное пересыщение и т.д. К сожалению, для реализации описанных методов необходимо иметь в наличии достаточно сложное и специфическое оборудование.

Авторами настоящей работы ранее был предложен метод измерения растворимости в многокомпонентных СКФ, основанный на совмещении SAS и сверхкритической флюидной хроматографии [29, 30]. Отбор пробы в таком варианте измерения происходит непосредственно из потока, проходящего через фильтр сосуда осаждения SAS.

Небольшой объем надосадочного раствора, поток которого проходит из камеры осаждения во время процесса SAS, отбирается в режиме онлайн в систему сверхкритической хроматографии с использованием пробоотборной петли и шестипортового крана. С помощью предварительно построенной калибровки измеряется концентрация микронизируемого вещества. Эта концентрация, в первом приближении, равна растворимости соединения в бинарном флюиде, поскольку все, что превышает порог растворимости, выпадает в осадок при осаждении методом SAS. Метод имеет ряд преимуществ, в основном связанных с высокой скоростью проведения анализа. Однако результаты, получаемые предложенным методом, являются завышенными по сравнению с литературными данными, видимо, по причине того, что происходит отбор пересыщенного раствора. Помимо этого, СК-хроматографы все еще являются весьма специфичным, редким и дорогим оборудованием, что во многом ограничивает их применение. Таким образом, поиск альтернативных экспрессных способов измерения растворимости в системах СК-СО₂—растворитель на сегодняшний день является актуальной задачей.

В настоящей работе предложен новый способ оценки растворимости в многокомпонентных флюидах путем совмещения сверхкритического анти-сольвентного осаждения и спектрофотометрии в УФ и видимой областях. Этот способ выгодно отличается от ранее упомянутых тем, что он позволяет определять концентрацию микронизируемого вещества в смеси СО₂—растворитель с помощью сравнительно простого и распространенного оборудования — спектрофотометра (СФ). Помимо этого, такой способ подразумевает минимальную пробоподготовку, связанную с разбавлением пробы. Все результаты, полученные в ходе работы, сравнивают с уже имеющимися литературными

данными для верификации метода. Реализация метода включает в себя проведение SAS с пробоотбором, пробоподготовкой и последующим анализом полученного насыщенного раствора микронизируемой субстанции с помощью УФ-спектроскопии, которая позволяет построить спектры поглощения и точно определить концентрацию микронизируемого вещества. Полученная концентрация напрямую связана с растворимостью вещества в многокомпонентном флюиде, что позволяет количественно оценить этот параметр.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) (99 %, Acros Organics, Франция) была использована без дополнительной очистки и характеристики. Углекислый газ марки «пищевой», использовавшийся в работе, соответствовал ГОСТ 8050-85 (Linde Gas). Для растворения ацетилсалициловой кислоты использовали: метанол о.с.ч. для градиентной ВЭЖХ (>99,9 %) производства Химмед (Россия, г. Москва); этанол, 95 %, производства ОАО «МЕДХИМПРОМ» (Россия, г. Балашиха).

Опыты по измерению растворимости ацетилсалициловой кислоты проводили методом совмещения сверхкритического антисольвентного осаждения и УФ-спектроскопии. Метод предложен в качестве нового способа измерения растворимости фармацевтических субстанций в многокомпонентных флюидах. Микронизацию ацетилсалициловой кислоты методом SAS проводили с использованием модифицированной авторами установки RESS-SAS производства компании «Waters Corporation» (США). Схема используемой установки приведена на рис. 1. Спектрофотометр СФ-56, используемый в работе, произведен компанией ОКБ-Спектр (Россия, г. Санкт-Петербург).

Измерение растворимости методом сверхкритического антисольвентного осаждения с УФ-спектроскопией (SAS–УФС) ацетилсалициловой

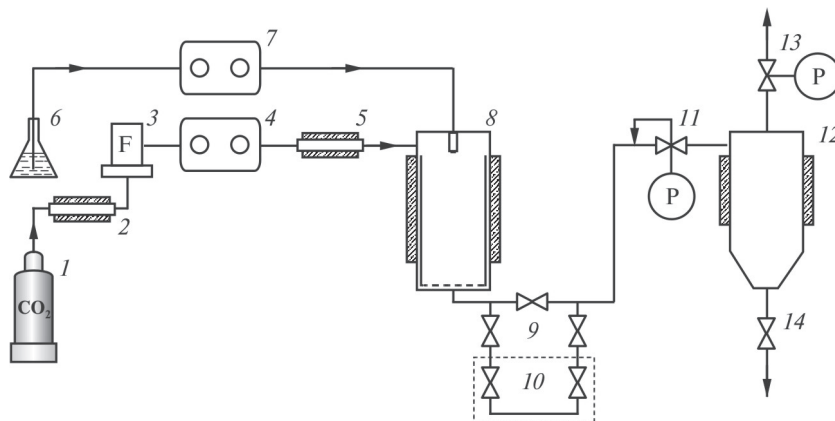


Рис. 1. Схема установки для проведения SAS с пробоотбором для измерения растворимости микронизируемой субстанции:

1 – источник CO_2 ; 2 – охлаждающий теплообменник; 3 – кориолисов расходомер; 4 – насос CO_2 ; 5 – нагреватель; 6 – раствор микронизируемого вещества; 7 – насос раствора; 8 – осадительный сосуд; 9 – вспомогательные игольчатые вентили для подключения петли; 10 – петля отбора раствора микронизируемого вещества; 11 – автоматический регулятор давления; 12 – циклонный сепаратор; 13 – ручной регулятор давления; 14 – сливной кран

кислоты в смесях CO_2 —метанол и CO_2 —этанол проводили следующим образом. Готовили раствор осаждаемых веществ с заданной концентрацией (г/л) в выбранном растворителе. Для увеличения скорости растворения использовали ультразвуковую ванну. В установке задавали рабочие параметры давления, температуры и скорости потока CO_2 до их выхода на режимные значения. Далее растворный насос (7, рис. 1) заполняли чистым растворителем и проводили распыление 5 мл растворителя с рабочей скоростью в осадительный сосуд (8, рис. 1) с целью уравнивания состава флюида в сосуде. После этого входную линию растворного насоса перемещали в емкость с раствором вещества в растворителе и проводили распыление раствора с той же объемной скоростью. После распыления всего объема раствора подавали дополнительно 10 мл чистого растворителя с целью промывки линии подачи раствора, предшествующей распылительному соплу. По окончании распыления дополнительно выдерживали поток CO_2 в осадительном сосуде в течение 30 мин для вымывания остатков органического растворителя из продукта. Затем останавливали поток CO_2 и с помощью автоматического регулятора давления (11, рис. 1) осуществляли плавный сброс давления до атмосферного. Микронизованный порошок извлекали из осадительного сосуда с использованием встроенной в него корзины. Опыты проводили при скорости потока CO_2 50 г/мин (по данным массового расходомера). Скорость потока раствора варьировали от 1,45 до 2,05 мл/мин, давление составляло 100, 150 и 200 бар, температура 45 и 55 °С. Для микронизации использовали сопло с диаметром 100 мкм. Точность измерения давления составляла ± 1 бар.

Пробоотборная петля представляет собой трубку из нержавеющей стали внешним диаметром 0,25 дюйма. На концах трубки установлены игольчатые вентили для возможности удержания пробы под давлением перед этапом переноса пробы в жидкий растворитель. Внутренний эффективный объем петли определяли заполнением ее растворителем с известной плотностью при 25 °С и последующим взвешиванием. Рассчитанный на основании измерений с использованием дистиллированной воды, метанола и гексана (>99,8 %, Химия XXI век, Россия, г. Москва) объем петли составлял $5,55 \pm 0,05$ мл. Петлю подключали в разрыв линии после осадительного сосуда с возможностью отсоединения без остановки процесса микронизации за счет вспомогательных игольчатых вентилей (9, рис. 1).

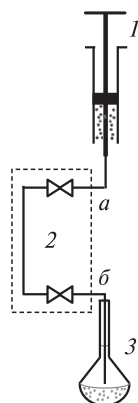


Рис. 2. Схема извлечения пробы из петли:

1 — шприц с метанолом, 2 — петля, 3 — мерная колба с метанолом

При проведении микронизации методом SAS (непосредственно при подаче раствора ацетилсалициловой кислоты в осадительный сосуд), поток из осадительного сосуда направляли в петлю (10, рис. 1) и выдерживали его в течение 3 мин. Далее закрывали краны петли, отсоединяли ее от установки и к концам через переходники подсоединяли шприц, заполненный растворителем, и спускной капилляр. После этого проводили медленный сброс давления до атмосферного из петли в колбу под слой метанола путем открытия крана *б* (рис. 2). Далее открывали кран *а* и петлю тщательно промывали растворителем при помощи шприца с целью вымывания остатков

искомого вещества в ней. Затем полученную пробу разбавляли в мерной колбе на 50 мл. Отбирали 3 мл, переносили в кювету с длиной оптического пути 10 мм и снимали спектр поглощения в области 200—340 нм. Максимум пика поглощения ацетилсалициловой кислоты соответствует 275,5 нм. Далее петлю снова подсоединяли к установке и проводили еще 3—4 измерения до окончания микронизации. По предварительно построенным калибровкам определяли растворимость микронизируемого вещества в органическом растворителе.

Полученные результаты измерения растворимости сравнивали с литературными данными для верификации предложенного в работе метода. Метод SAS—УФС позволяет получать растворимость в г/л. Для сравнения с литературными данными проводили пересчет г/л в мольную долю, используя следующие уравнения:

$$S = \frac{S_m}{M_{\text{асирин}} \left((1 - X) \rho_{\text{CO}_2} + X \rho_{\text{растворитель}} \right)},$$

где S — растворимость аспирина в смеси CO₂—растворитель (мольная доля)

$$S = \frac{V_{\text{асирин}}}{V_{\text{CO}_2} + V_{\text{растворитель}}};$$

S_m — растворимость аспирина в смеси CO₂—растворитель, г/л.

$$S_m = \frac{m_{\text{асирин}}}{V_{\text{растворитель} + \text{CO}_2}},$$

$M_{\text{асирин}}$ — молярная масса аспирина;

X — доля CO₂ в смеси растворителя;

ρ_{CO_2} — молярная плотность CO₂, моль/л;

$\rho_{\text{растворитель}}$ — молярная плотность растворителя, моль/л;

$V_{\text{асирин}}$ — количество аспирина, моль;

$V_{\text{растворитель}}$ — количество растворителя, моль;

V_{CO_2} — количество CO₂;

$V_{\text{растворитель} + \text{CO}_2}$ — объем CO₂—смесь растворителей

$m_{\text{асирин}}$ — масса аспирина, г.

Данные о плотности CO₂ при определенных давлениях и температуре были взяты из базы данных NIST [31]. Органический растворитель считали несжимаемым, поэтому в расчетах использовали значения плотности при атмосферном давлении при комнатной температуре. Литературные данные о растворимости ацетилсалициловой кислоты в бинарных смесях CO₂—соразтворитель были взяты из работ [29, 32].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 3 представлены калибровочные зависимости сигнала УФ-спектрофотометра от концентрации ацетилсалициловой кислоты в растворе метанола.

Было проведено измерение растворимости ацетилсалициловой кислоты в смесях CO₂—метанол и CO₂—этанол при различных условиях осаждения с помощью предложенного метода для сравнения с литературными данными. В табл. 1 приведены данные по растворимости ацетилсалициловой кислоты в

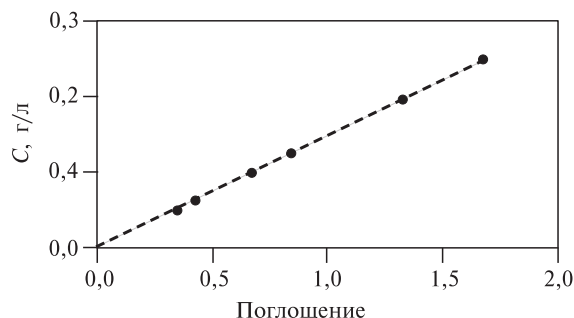


Рис. 3. Зависимость сигнала УФ-спектрофотометра от концентрации ацетилсалициловой кислоты в растворе метанола

смесях CO₂—спирт, измеренные с помощью метода SAS—УФС, и данные из литературы, полученные с помощью динамического метода [32] и метода совмещения SAS со сверхкритической флюидной хроматографией (SAS—СФХ) [29]. Мольный процент растворителя в смеси CO₂—растворитель составлял 3%. Измерения методом SAS—СФХ были проведены двумя сериями для оценки воспроизводимости получаемых результатов. Разница между сериями состояла лишь во временном промежутке между опытами, проведенными в одинаковых условиях.

Данные по растворимости ацетилсалициловой кислоты, полученные методом SAS—УФС, в целом согласуются с литературными данными: порядок полученных значений одинаковый во всех случаях. Для подавляющего

Таблица 1

Растворимость ацетилсалициловой кислоты в смесях CO₂—растворитель, измеренная с помощью предлагаемого метода в сравнении с литературными данными

№ опыта	Растворитель	Температура, °С	Давление, бар	Растворимость в смеси CO ₂ —растворитель, мольная доля · 10 ⁴			
				SAS + УФС спектрофотометрия	динамический метод	SAS + СФХ (первая серия)	SAS + СФХ (вторая серия)
1	Метанол	10	450	10,1 ± 0,4	6,8	23 ± 1	24 ± 4
2	Метанол	10	550	9,8 ± 0,9	2,8	14 ± 2	17 ± 3
3	Метанол	15	450	11,8 ± 2,8	11,7	17,6 ± 0,8	16 ± 1
4	Метанол	15	550	11,2 ± 0,6	11,5	18,0 ± 0,8	18,4 ± 0,3
5	Метанол	20	450	8,8 ± 1,8	15,4	17,0 ± 0,4	16,0 ± 0,1
6	Метанол	20	550	11,8 ± 1,9	16,1	17,4 ± 0,5	16,8 ± 0,2
7	Этанол	10	450	9,8 ± 1	6,8	11,0 ± 0,4	12,4 ± 0,9
8	Этанол	10	550	6,4 ± 0,5	3,2	6,8 ± 0,6	4,5 ± 0,5
9	Этанол	20	450	14,7 ± 1	15,2	15,9 ± 0,3	14,2 ± 0,3
10	Этанол	20	550	15,4 ± 0,2	16,4	16,9 ± 0,6	17,2 ± 0,7

большинства опытов значения растворимости, получаемые этим методом, лежат между значениями, полученными динамическим методом и SAS—СФХ. Такие результаты косвенно свидетельствуют о корректности получаемых данных по следующей причине. Значения растворимости, полученные с помощью динамического метода, используемого в работе [32], должны быть занижены, так как расчет растворимости проводится исходя из массы, собранной в сепараторе ацетилсалициловой кислоты. В условиях динамического метода часто наблюдаются потери вещества при улавливании в сепараторе, что приводит к заниженным значениям растворимости. Метод же SAS—СФХ должен давать систематически завышенные результаты, так как в нем измеряется остаточное содержание вещества в растворе в ходе процесса осаждения. Поскольку вследствие кинетических ограничений в момент пробоотбора термодинамическое равновесие часто не достигается, раствор остается пересыщенным; следовательно, логично предположить, что измеренное в этих условиях значение растворимости будет несколько выше равновесного.

В некоторых случаях (оп. 5, 6, 10, табл. 1) предложенный в работе метод показывает несколько заниженные результаты даже относительно динамического метода. Примечательно то, что во всех экспериментах, в которых наблюдались заниженные результаты метода SAS—УФС, давление было максимальным (из исследуемого диапазона) — 20 МПа. При этом максимальное отклонение наблюдается в случае более низкой температуры в 45 °С (оп. 5). Таким образом, плотность смесей CO₂—спирт была максимальна в этих условиях. По всей видимости, отклонение связано со сложностью поддержания стабильных условий проведения микронизации методом SAS: в процессе опытов с метанолом (оп. 5, 6) наблюдались перепады давления в сосуде микронизации. В опыте с этанолом (оп. 10) перепадов давления не наблюдалось и именно для него характерно минимальное отклонение от результатов динамического метода (порядка 4 %, что с учетом погрешностей двух методов можно рассматривать как идентичный результат).

Наибольшее расхождение между динамическим методом и методом SAS—УФС (оп. 8 и 2, табл. 1) также может быть связано с плотностью смесей CO₂—спирт и интерпретироваться аналогично наблюдаемому в работе [29]. Так, условия проведения обоих описываемых опытов 55 °С и 100 бар. Из используемых условий для них характерна наименьшая плотность смесей CO₂—спирт. При увеличении давления или уменьшении температуры расхождение снижается.

Предположительно, такая тенденция имеет место, так как давление, при котором проводят микронизацию, может влиять на степень завершенности осаждения. При низких давлениях плотность СК-СО₂ относительно мала, и соответственно антирастворитель оказывает слабое гидродинамическое сопротивление распыляемому раствору микронизируемого вещества. В таких условиях может происходить неполное смешение двух потоков, и соответственно, в выходном потоке концентрация микронизируемого вещества будет завышенной по сравнению с термодинамически равновесной растворимостью в бинарном флюиде. Кроме того, определяемое количество вещества будет растворено в бинарной смеси иного состава, что может быть еще одним источником ошибки. При более высоких давлениях (или более низких температурах) плотность СК-СО₂ выше, и, следовательно, система оказывается ближе к термодинамическому равновесию, что приводит к более точным результатам определения остаточной концентрации.

В заключение можно отметить, что для минимизации погрешности рассмотренного способа в дальнейшем возможно выполнить ряд действий по оптимизации системы, среди которых термостатирование петли отбора пробы, оптимизация геометрии осадительного сосуда и пр. Однако, даже с учетом проявленных недостатков, очевидно, что предложенный метод SAS—УФС можно эффективно использовать для оценки растворимости, а, следовательно, и пересыщения при проведении процесса SAS.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 25-23-00204.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu G., Li J., Deng S. // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
2. Kumar R., Thakur A.K., Kali G., Pichaiiah K.C., Arya R.K., Kulabhi A. // *Drug delivery and translational research*. 2023. Vol. 13. No 4. P. 946.
3. Reverchon E., Adami R. // *J. Supercrit. Fluids*. 2006. Vol. 37. No 1. P. 1.
4. Franco P., De Marco I. // *Processes*. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
5. Воробей А.М., Федоровский А.Г., Костенко М.О., Я.И. Зуев, О.О. Паренаго // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2022. Т. 17. № 3. С. 26 DOI: 10.34984/SCFTP.2022.17.3.004
6. Кудряшова Е.В., Суховерков К.В., Дейген И.М., Воробей А.М., Покровский О.И., Паренаго О.О., Преснов Д.Е., Егоров А.М. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2016. Т. 11. № 3. С. 71.
7. Vorobei A.M., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem*. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
8. Peper S., Dohrn R. // *J. Supercr. Fluids*. 2012. Vol. 66. P. 2.
9. Dohrn R., Fonseca J.M.S., Peper S. // *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2012. Vol. 3. No 1. P. 343.
10. Gupta R.B., Shim J.-J. // *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*. CRC press, 2006.
11. Опарин П.Д., Воробьев Е.А., Киселев М.Г. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2015. Т. 10. № 3. С. 4.
12. Carrott M.J., Wai C.M. // *Analytical Chemistry*. 1998. Vol. 70. No 11. P. 2421.
13. Lamb D.M., Barbara T.M., Jonas J. // *J. Phys. Chem*. 1986. Vol. 90. No 17. P. 4210.
14. Hezave A.Z., Shahnazar S., Rajaei H., Lashkarbolooki M., Esmailzadeh F. // *Fluid Phase Equilibria*. 2013. Vol. 355. P. 130.
15. Li B., Guo W., Ramsey E.D. // *J. Chem. Eng. Data*. 2018. Vol. 63. No 3. P. 651.
16. Костенко М.О., Зуев Я.И., Новиков К.С., Паренаго О.О. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2024. Т. 19. № 2. С. 27.
17. Восков А.Л., Демченко А.М., Иванов А.М., Лоскутова С.П., Константинова Н.М., Воробей А.М., Костенко М.О., Паренаго О.О. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2023. Т. 18. № 2. С. 61. DOI: 10.34984/SCFTP.2023.18.2.004
18. Bratsch S.G. // *J. Phys. and Chem. Reference Data*. 1989. Vol. 18. No 1. P. 1.
19. Knez Ž., Cör D., Knez Hrnčić M. // *J. Chem. Eng. Data*. 2017. Vol. 63. No 4. P. 860.
20. Skerget M., Knez Z., Knez-Hrnčić M. // *J. Chem. Eng. Data*. 2011. Vol. 56. No 4. P. 694.
21. Bristow S., Shekunov T., Shekunov B.Y., York P. // *J. Supercrit. Fluids*. 2001. Vol. 21. No 3. P. 257.
22. Dowy S., Braeuer A., Reinhold-López K., Leipertz A. // *J. Supercrit. Fluids*. 2009. Vol. 50. No 3. P. 265.
23. Dowy S., Braeuer A., Reinhold-López K., Leipertz A. // *J. Supercrit. Fluids*. 2010. Vol. 55. No 1. P. 282.
24. Dowy S., Torino E., Luther S.K., Rossmann M., Braeuer A. // *Chem. Eng. J.* 2011. Vol. 168. No 2. P. 896.
25. Braeuer A., Dowy S., Schatz R., Rossmann M., Schluuecker E., Leipertz A. // *Chem. Eng. Technol.* 2010. Vol. 33. No 1. P. 35.

26. Braeuer A., Dowy S., Torino E., Rossmann M., Luther S.K., Schluecker E., Leipertz A., Reverchon E. // Chem. Eng. J. 2011. Vol. 173. No 1. P. 258.
 27. Rossmann M., Braeuer A., Dowy S., Gallinger T.G., Leipertz A., Schluecker E. // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 350.
 28. Ciou J.-M., Wang B.-C., Su C.-S., Liu J.-J., Sheu M.-T. // Advanced Powder Technology. 2018. Vol. 29. No 3. P. 479.
 29. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 280. P. 212.
 30. Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V. // Advanced Powder Technology. 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
 31. Lemmon E.W., McLinden M.O., Friend D.G. Thermophysical Properties of Fluid Systems NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69. / Eds. P.J. Linstrom, W.G. Mallard Gaithersburg MD, USA: National Institute of Standards and Technology.
 32. Huang Z., Chiew Y.C., Lu W.-D., Kawi S. // Fluid Phase Equilibria. 2005. Vol. 237. No 1. P. 9.
-
-

SUPERCRITICAL ANTISOLVENT PRECIPITATION WITH UV SPECTROSCOPY FOR SOLUBILITY IN CO₂-SOLVENT MIXTURES MEASUREMENTS

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

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

M.O. Kostenko — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of RAS, Moscow, Russia. ORCID 0000-0002-7151-678X. E-mail: kostenko@supercritical.ru

Y.P. Rubtsov — Lomonosov Moscow State University, Department of Fundamental Physical and Chemical Engineering. ORCID: 0009-0004-9940-8213. E-mail: Russia.rubtsov.yasha@mail.ru

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

A new method for measuring the solubility of multicomponent fluids, based on a combination of supercritical antisolvent precipitation and UV-spectroscopy (SAS—UFS), was proposed. Using acetylsalicylic acid as an example, the results of the solubility measurements obtained using this method were compared with literature data. The data on the solubility of acetylsalicylic acid obtained using the SAS—UFS technique are generally consistent with literature values: the order of values is the same under all conditions. In most cases, the values obtained using the SAS—UFS technique fall within the range of values obtained using other methods, such as the dynamic method and SAS—SFC (combination of supercritical antisolvent precipitation and supercritical fluid chromatography). These results indirectly indicate the accuracy of the data obtained.

Key words: supercritical antisolvent, morphology, crystallization, solubility.

ACKNOWLEDGMENT

This work was financially supported by Russian Science Foundation, grant № 25-23-00204.

REFERENCES

1. Liu G., Li J., Deng S. // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
2. Kumar R., Thakur A.K., Kali G., Pitchaiah K.C., Arya R.K., Kulabhi A. // *Drug Delivery and Translational Research*. 2023. Vol. 13. No 4. P. 946.
3. Reverchon E., Adami R. // *J. Supercrit. Fluids*. 2006. Vol. 37. № 1. P. 1.
4. Franco P., De Marco I. // *Processes*. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
5. Vorobei A.M., Fedorovskiy A.G., Kostenko M.O., Zuev Ya.I., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2022. Vol. 16. No 8. P. 1416.
6. Kudryashova E.V., Sukhoverkov K.V., Deygen I.M., Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Parenago O.O., Presnov D.E., Egorov A.M. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2017. Vol. 11. No 7. P. 1153.
7. Vorobei A.M., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem.* 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
8. Peper S., Dohrn R. // *J. Supercrit. Fluids*. 2012. Vol. 66. P. 2.
9. Dohrn R., Fonseca J.M.S., Peper S. // *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2012. Vol. 3. No 1. P. 343.
10. Gupta R.B., Shim J.-J. // *Solubility in Supercritical Carbon Dioxide*. CRC press, 2006.
11. Oparin R.D., Vorobyev E.A., Kiselev M.G. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2016. Vol. 10. No 7. P. 1108.
12. Carrott M.J., Wai C.M. *Analytical chemistry*. 1998. Vol. 70. No 11. P. 2421.
13. Lamb D.M., Barbara T.M., Jonas J. // *J. Phys. Chem.* 1986. Vol. 90. No 17. P. 4210.
14. Hezave A.Z., Shahnazar S., Rajaei H., Lashkarbolooki M., Esmaeilzadeh F. // *Fluid Phase Equilibria*. 2013. Vol. 355. P. 130.
15. Li B., Guo W., Ramsey E.D. // *J. Chem. Eng. Data*. 2018. Vol. 63. No 3. P. 651.
16. Kostenko M.O., Zuev Y.I., Novikov K.S., Parenago O.O. // *Sverhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika*. 2024. Vol. 19. No 2. P. 27. (in Russ.)
17. Voskov A.L., Demchenko A.M., Ivanov A.S., Loskutova S.P., Konstantinova N.M., Vorobei A.M., Kostenko M.O., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem. B*. 2023. Vol. 17. No 8. P. 1603.
18. Bratsch S.G. // *J. Phys. and Chem. Reference Data*. 1989. Vol. 18. No 1. P. 1.
19. Knez Z., Cör D., Knez Hrnčić M. // *J. Chem. Eng. Data*. 2017. Vol. 63. No 4. P. 860.
20. Skerget M., Knez Z., Knez-Hrnčić M. // *J. Chem. Eng. Data*. 2011. Vol. 56. No 4. P. 694.
21. Bristow S., Shekunov T., Shekunov B.Y., York P. // *J. Supercrit. Fluids*. 2001. Vol. 21. No 3. P. 257.
22. Dowy S., Braeuer A., Reinhold-López K., Leipertz A. // *J. Supercrit. Fluids*. 2009. Vol. 50. No 3. P. 265.
23. Dowy S., Braeuer A., Reinhold-López K., Leipertz A. // *J. Supercrit. Fluids*. 2010. Vol. 55. No 1. P. 282.
24. Dowy S., Torino E., Luther S.K., Rossmann M., Braeuer A. // *Chem. Engineering J*. 2011. Vol. 168. No 2. P. 896.
25. Braeuer A., Dowy S., Schatz R., Rossmann M., Schluecker E., Leipertz A. // *Chem. Eng. Technol.* 2010. Vol. 33. No 1. P. 35.
26. Braeuer A., Dowy S., Torino E., Rossmann M., Luther S.K., Schluecker E., Leipertz A., Reverchon E. // *Chem. Eng. J*. 2011. Vol. 173. No 1. P. 258.
27. Rossmann M., Braeuer A., Dowy S., Gallinger T.G., Leipertz A., Schluecker E. // *J. Supercrit. Fluids*. 2012. Vol. 66. P. 350.
28. Ciou J.-M., Wang B.-C., Su C.-S., Liu J.-J., Sheu M.-T. // *Advanced Powder Technology*. 2018. Vol. 29. No 3. P. 479.
29. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V. // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 280. P. 212.
30. Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V. // *Advanced Powder Technology*. 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
31. Lemmon E.W., McLinden M.O., Friend D.G. *Thermophysical Properties of Fluid Systems NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69 / Ed. P.J. Linstrom, W.G. Mallard. Gaithersburg MD, USA: National Institute of Standards and Technology.*
31. Huang Z., Chiew Y.C., Lu W.-D., Kawi S. // *Fluid Phase Equilibria*. 2005. Vol. 237. No 1. P. 9.