

МИКРОНИЗАЦИЯ СУЛЬФАТА САЛЬБУТАМОЛА МЕТОДОМ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО АНТИСОЛЬВЕНТНОГО ОСАЖДЕНИЯ ИЗ ОДНОФАЗНОЙ И ДВУХФАЗНОЙ СМЕСЕЙ CO₂—МЕТАНОЛ

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)

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 11.07.2025 г. Прошла рецензирование 15.08.2025 г.
Принята к публикации 15.08.2025 г.

Исследована зависимость размера и морфологии частиц сульфата сальбутамола, осаждаемых методом сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS), от давления и концентрации микронизируемого вещества в растворе. Показано, что проведение микронизации методом SAS из однофазной и двухфазной систем метанол—CO₂—сульфат сальбутамола приводит к получению аморфных сферических частиц и вытянутых в одном из направлений кристаллических частиц, соответственно. При проведении процесса из однофазной системы наблюдается осаждение частиц существенно меньшего размера по сравнению с двухфазной областью. Кроме того, при микронизации из двухфазной и однофазной систем наблюдаются обратная и прямая зависимости размера частиц, полученных методом SAS, от концентрации сальбутамола в растворе соответственно. Основная причина такой разницы связана с механизмами смешения антирастворителя и раствора. В случае двухфазной системы кристаллизация происходит в каплях при значительно более высокой доле растворителя по сравнению с однофазной системой и, соответственно, при меньшей локальной степени пересыщения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сверхкритическое антисольвентное осаждение, кристаллизация, морфология, сульфат сальбутамола.

ВВЕДЕНИЕ

Сверхкритическое антисольвентное осаждение (SAS — Supercritical AntiSolvent precipitation) — один из перспективных методов микронизации (измельчения), направленный на получение продукта с узким диапазоном распределения частиц по размеру, а также с возможностью тонкого регулирования других характеристик частиц (степень кристалличности, морфология и др.) [1—4]. Особенно востребованным метод оказался при создании частиц фармацевтических препаратов, для которых предъявляются строгие требования к характеристикам продукта [5—12]. Ключевое преимущество метода — простота очистки получаемых частиц от остатков используемого органического растворителя, а также возможность тонкого управления характеристиками получаемых частиц. С другой стороны, большое количество взаимосвязанных между собой факторов при проведении процесса SAS обуславливают актуальность исследования их влияния на морфологию, размер и другие характеристики осаждаемых частиц. Несмотря на то, что в литературе уже описан

достаточно большой опыт по такого рода исследованиям [2, 13–18], некоторые аспекты остаются мало освещенными. Так, например, авторам настоящей работы не известны успешные примеры управления степенью кристалличности частиц одной субстанции при варьировании параметров метода SAS, хотя это может быть весьма востребовано в фармацевтической отрасли. В настоящей работе такая попытка была предпринята. Для этого, как будет показано ниже, были реализованы разные режимы смещения антирастворителя и раствора микронизируемой субстанции.

В качестве модельного объекта в настоящей работе был выбран противоастматический препарат сульфат сальбутамола. Он используется в ингаляционной форме и для него актуальны достаточно жесткие требования к размеру и морфологии частиц: сферическая морфология и диаметр 2–3 мкм потенциально обеспечивают наибольшую эффективность препарата. Это обуславливает практическую значимость настоящего исследования. Микронизация сальбутамола методом SAS уже отчасти описана в литературе [19–21]. Однако, в работах [19, 20] так и не были получены частицы сальбутамола сферической морфологии. В работе [21] образование таких частиц наблюдалось. Кроме того, было выдвинуто предположение о том, что ключевую разницу в морфологии обуславливает число фаз в системе CO_2 —растворитель—растворенное вещество. К сожалению, сами фазовые наблюдения не были проведены.

Цель настоящей работы — во-первых, проверка выдвинутой нами ранее гипотезы; а во-вторых, исследование зависимости размера осаждаемых частиц при микронизации SAS при различном числе фаз в системе CO_2 —метанол—сульфат сальбутамола от концентрации сульфата сальбутамола в исходном растворе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сульфат сальбутамола (содержание не менее 99,5 %) был предоставлен ЗАО «Алтайвитамины», его применяли без дополнительной очистки и характеристики. В качестве растворителя использовали метанол для ВЭЖХ (99,9 %) производства Химмед (Россия). Углекислый газ марки «пищевой», применявшийся в работе, соответствовал ГОСТ 8050-85 (Linde Gas).

Исследование фазового состава систем CO_2 —метанол и CO_2 —сульфат сальбутамола—метанол проводили на основе установки RESS/SAS производства компании «Waters Corporation» (США) (рис. 1).

Измерения проводили следующим образом. В реактор 5, объемом 104 мл, вводили 5 мл растворителя, либо раствора сальбутамола, закрывали крышку реактора и термостатировали при 40 °С. Концентрация сальбутамола в исходном растворе составляла 5 г/л. С помощью насоса высокого давления 3 медленно нагнетали CO_2 , тем самым увеличивая давление. Реактор, в котором проводили измерения, снабжен сапфировыми окнами, что позволяет оценивать фазовый состав смеси визуально. Двухфазная область характеризуется наличием мениска, тогда как в однофазной области он отсутствует. Переход из двухфазной в однофазную область определяли по исчезновению мениска. Для построения одной точки фазовой диаграммы проводили, как минимум, три эксперимента.

Опыты по сверхкритическому антисольвентному осаждению осуществляли с использованием установки RESS/SAS производства компании «Waters Corporation» (США). Подробное описание процедуры микронизации и схема

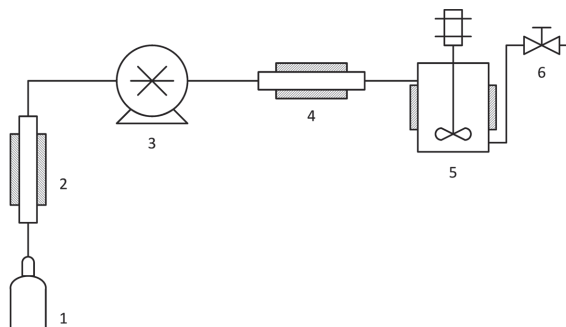


Рис. 1. Схема установки для исследования фазового состава двухкомпонентных и трехкомпонентных систем:

1 — источник CO₂, 2 — охлаждающий теплообменник, 3 — насос CO₂, 4 — нагреватель, 5 — реактор со смотровыми окошками и мешалкой, 6 — кран

установки приведены в [22, 23]. Процесс проводили следующим образом. Готовили раствор сульфата салбутамола в выбранном растворителе при комнатной температуре, используя для ускорения растворения ультразвуковую ванну. В установке задавали рабочие параметры давления, температуры всех термостатируемых блоков и скорость потока СК-CO₂ до их выхода на режимные значения. Далее проводили распыление 10 мл чистого растворителя с рабочей скоростью в осадительный сосуд с целью уравнивания состава флюида в сосуде. Непосредственно после этого входную линию насоса перемещали в емкость с раствором сульфата салбутамола в органическом растворителе и проводили распыление раствора с той же объемной скоростью. Вслед за этим на распылительное сопло подавали дополнительно 15 мл чистого органического растворителя с целью промывки линии подачи раствора, предшествующей распылительному соплу. По окончании распыления дополнительно выдерживали поток СК-CO₂ в осадительном сосуде в течение 15 мин для вымывания остатков органического растворителя из продукта. Затем останавливали поток CO₂ 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 температуре 40 °С и скорости потока CO₂ 50 г/мин (по данным массового расходомера). Скорость потока раствора составляла 1 мл/мин, давление варьировали — от 80 до 200 бар, концентрацию сульфата салбутамола в растворе — от 2,5 до 9 г/л. В качестве растворителя использовали метанол. Диаметр распылительного сопла составлял 100 мкм.

Анализ полученных образцов проводили 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. После этого столик с образцом помещали в камеру микроскопа и вакуумировали. Для достижения предельного разрешения микроскопа, давление в вакуумной камере, в которую помещались образцы, было доведено до значения менее $5 \cdot 10^{-6}$ бар.

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 $2\theta = 5^\circ\text{--}60^\circ$, шаг по 2θ $0,02^\circ$, скорость регистрации спектров $4^\circ/\text{мин}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 представлены СЭМ-фотографии частиц сульфата салбутамола, осаждаемые методом SAS при разном давлении. Исходная концентрация во всех опытах была равной 2,5 г/л, температура 40°C .

Полученные данные свидетельствуют об очень сильном влиянии давления на морфологию и размер получаемых частиц. Осаждаемые при 80 бар (рис. 2а)

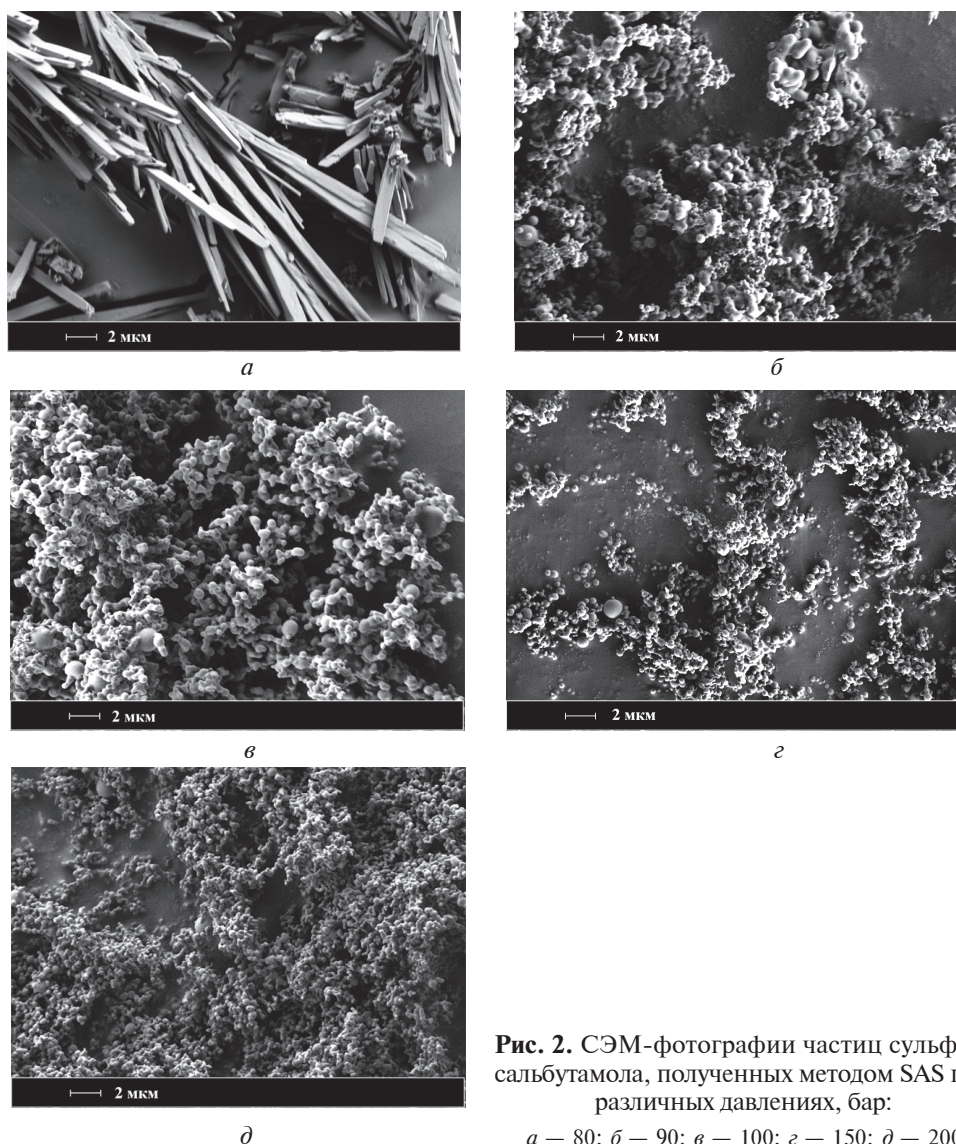


Рис. 2. СЭМ-фотографии частиц сульфата салбутамола, полученных методом SAS при различных давлениях, бар:

a — 80; *б* — 90; *в* — 100; *г* — 150; *д* — 200

частицы представляют собой агрегаты игольчатых кристаллов. При увеличении давления до 90 бар (рис. 2 б) и выше (рис. 2 в, з, д) морфология получаемых частиц радикально меняется: салбутамо́л осаждается в виде сферических частиц. Кроме того, при давлении 80 бар и более высоких давлениях размер частиц отличается существенно. Так, при концентрации сульфата салбутамо́ла в исходном растворе 2,5 г/л увеличение давления с 80 до 150 бар приводит к уменьшению размера частиц примерно на два порядка.

Помимо этого того, для давления 80 бар и остальных используемых в работе давлений наблюдаются противоположные тенденции влияния концентрации сульфата салбутамо́ла на размер осаждаемых частиц (рис. 3 на цв. вкладке). При давлении 80 бар размер кристаллов, полученных методом SAS, с ростом концентрации микронизируемого вещества уменьшается, тогда как при более высоких давлениях размер осаждаемых частиц с ростом концентрации салбутамо́ла в растворе растет.

Факт образования частиц радикально разной морфологии при изменении давления при реализации осаждения методом SAS уже наблюдался в работе [21], тогда как разница в зависимости размера частиц от концентрации микронизируемого вещества при разном давлении наблюдается впервые. В работе [21] такую разницу в морфологии связывают с осаждением салбутамо́ла из двухфазной и однофазной смесей CO₂—растворитель. В настоящей работе мы провели небольшое дополнительное исследование для доказательства этой гипотезы.

На рис. 4 (цв. вкладка) представлены фотографии смеси метанол—CO₂ при давлениях, для которых наблюдается двухфазная система (а) и однофазная (б). На рис. 4 а хорошо виден мениск, который отсутствует на рис. 4 б. По исчезновению данного мениска определяли давление, при котором осуществляется переход из двухфазной в однофазную область. Температура во всех экспериментах составляла 40 °С.

На рис. 5 (см. цв. вкладку) приведены кривые равновесия жидкость—газ систем CO₂—метанол и CO₂—метанол—сульфат салбутамо́ла при температуре 40 °С. В области ниже кривых система представляет собой равновесие жидкость—газ, выше наблюдается однофазная система (жидкость или выше критического давления — сверхкритический флюид). Фазовая диаграмма CO₂—метанол в исследуемом диапазоне параметров состояния уже достаточно давно известна [24, 25]. Полученные данные (рис. 5) согласуются с литературными данными, что подтверждает обоснованность реализуемого в работе метода. Кроме того, данные, согласующиеся с литературными, получали при реализации аналогичным способом и в случае других систем: CO₂—ацетон [26] и CO₂—диметилформамид [27].

При переходе к трехкомпонентной системе (метанол—CO₂—сульфат салбутамо́ла) кривая равновесия жидкость—газ достаточно существенно (на 3 бара) смещается в область высоких давлений. Скорее всего, наличие сульфата салбутамо́ла в системе может давать эффект, схожий с эффектом высаливания в системе жидкость—жидкость. Высаливающее действие солей проявляется с гомо- и гетеросольватацией их ионов. Если катион и анион соли сольватируются одним и тем же компонентом бинарного растворителя, то имеет место гомоселективная сольватация, что приводит к повышению верхней критической температуры растворения (эффекту высаливания). Если же анион сольватируется преимущественно одним из компонентов смешанного растворителя, а катион — другим, то происходит гетероселективная сольватация [28].

Таким образом, проведение микронизации при 80 бар приводит к тому, что система метанол—СО₂—сульфат сальбутамола, образующаяся при смешении раствора и антирастворителя, неизбежно проходит в течение своей эволюции через двухфазную область (рис. 5), тогда как при давлении 90 бар и выше осаждение происходит только из однофазной смеси, что, по всей видимости, и обуславливает разницу в морфологии и зависимости размера осаждаемых частиц от концентрации сальбутамола в растворе при разном давлении.

Осаждение в однофазной области характеризуется беспрепятственным, т.н. «газоподобным» смешением, что определяет высокую скорость смешения и, соответственно, высокие степени пересыщения. При высоких степенях пересыщения скорость зародышеобразования велика. Происходит формирование большого количества центров кристаллизации, что приводит к образованию частиц малого размера. Если же осаждение сальбутамола происходит при давлении 80 бар, то, несмотря на то, что начальная и конечная точки находятся в однофазной области, в процессе осаждения система пересекает двухфазную область. При смешении в двухфазной области образуются капли раствора, объем которых уменьшается по мере перехода растворителя в СК-СО₂. В таких условиях скорость смешения раствора и СК-СО₂ лимитирована площадью поверхности соприкосновения этих фаз. Пересыщение возникает вследствие уменьшения объема фазы раствора, в котором находится растворенное вещество. Этот процесс происходит медленнее, чем в случае «газоподобного» смешения. Локальная степень пересыщения в ходе смешения в таком режиме гораздо ниже, что резко уменьшает скорость зародышеобразования и дает возможность растить более крупные кристаллы с выраженным габитусом.

Помимо числа фаз в системе, изменение давления влияет и на другой фактор, определяющий степень пересыщения в ходе смешения раствора и антирастворителя. Изменение давления приводит к изменению плотности СО₂, в среду которого производят распыление раствора, содержащего сальбутамол. Так, при повышении давления с 80 до 100 бар при температуре 40 °С плотность СО₂ возрастает более чем в два раза: с 0,28 до 0,63 г/мл [29]. С ростом плотности СО₂ растет его мольная доля в смеси, что приводит к уменьшению растворяющей способности смеси по отношению к полярным соединениям.

Необходимо отметить, что при давлении 80 бар наблюдается образование кристаллических частиц (рис. 6, кривая 2), тогда как при более высоких давлениях — аморфных (рис. 6, кривые 3, 4). Это косвенно свидетельствует о большой разнице степеней пересыщения в процессе микронизации при давлениях 80 бар и более. Так, например, в работе [30] показано, что основным фактором, гарантирующим получение при SAS аморфных либо кристаллических частиц, является различающееся на порядки локальное пересыщение. С этим же, по всей видимости, связана и разница в зависимости размера частиц от концентрации при давлении 80 бар и при более высоких давлениях. В общем случае, в том числе и для классического антисольвентного осаждения, зависимость размера частиц от концентрации при кристаллизации немонотонна (может проходить и через максимум, и через минимум). В случае сверхкритического антисольвентного осаждения наличие минимума на таких кривых авторы настоящей работы наблюдали для некоторых систем [23, 31]. Однако в подавляющем большинстве случаев для аморфных частиц наблюдается увеличение размера частиц с ростом концентрации [32—34], тогда как в случае кристаллических частиц характерна обратная тенденция [35—37].

Вкладка к статье А.М. Воробья, О.О. Паренаго «Микронизация сульфата салбутамола методом сверхкритического антисольвентного осаждения из однофазной и двухфазной смесей CO₂—метанол»

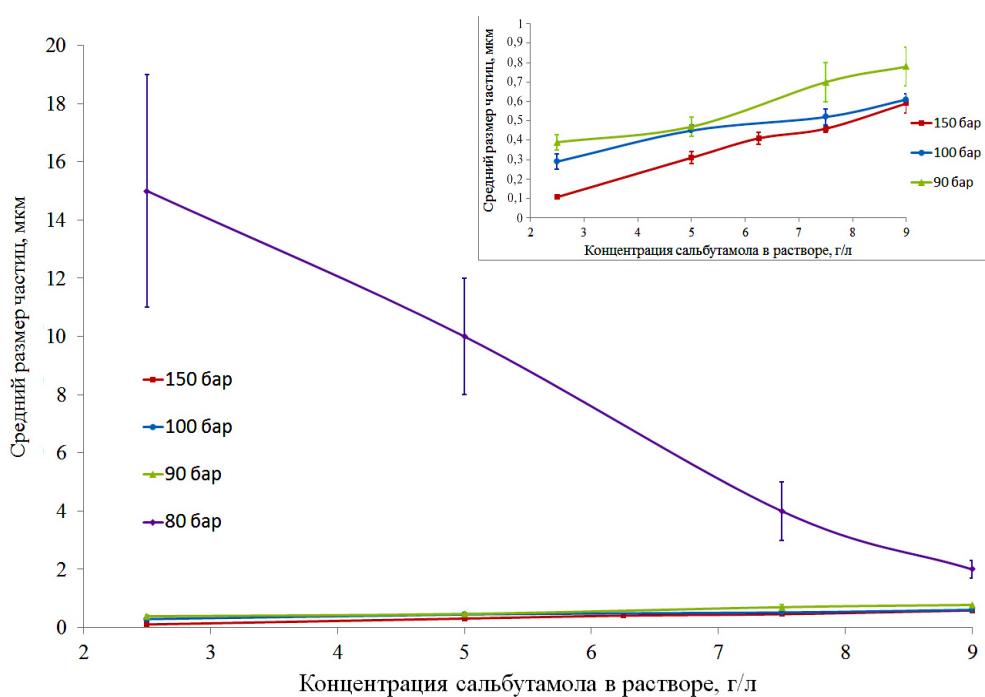


Рис. 3. Зависимость среднего размера частиц сульфата салбутамола, осаждаемых методом SAS, при разном давлении процесса и для различной концентрации сульфата салбутамола

Вкладка к статье А.М. Воробья, О.О. Паренаго «Микронизация сульфата салбутамола методом сверхкритического антисольвентного осаждения из однофазной и двухфазной смесей CO_2 —метанол»

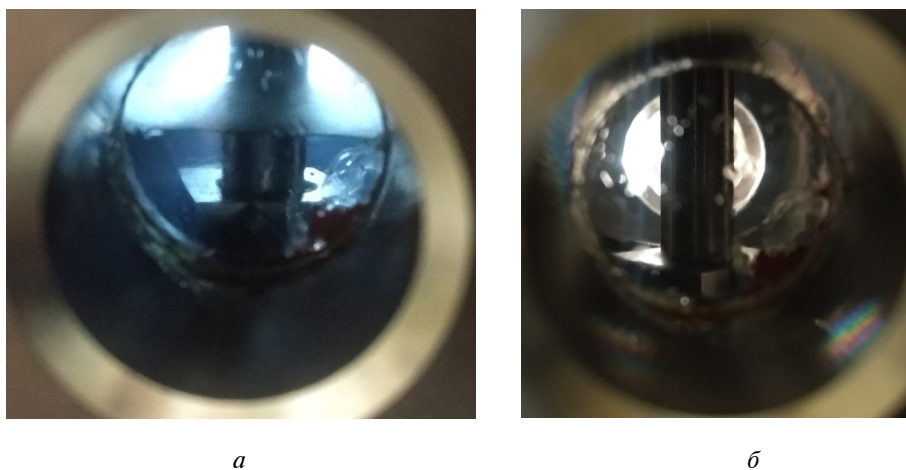


Рис. 4. Фотографии смотрового окна в реакторе мениска, наблюдаемого в системе метанол— CO_2 :
a — двухфазная; *б* — однофазная

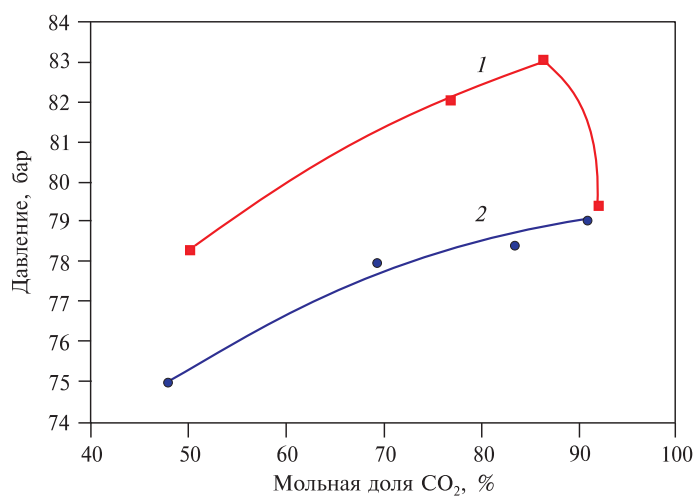


Рис. 5. Кривые равновесия жидкость—газ смесей при 40 °С:
1 — метанол— CO_2 —сульфат салбутамола; *2* — метанол— CO_2

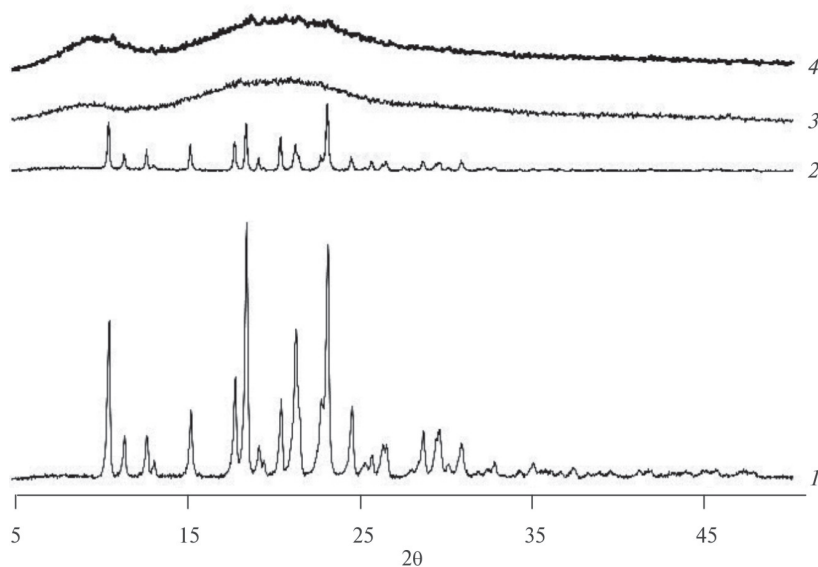


Рис. 6. Рентгенограммы исходного сульфата салбутамола и образцов после микронизации при давлении, бар:

1— сульфат салбутамола; 2 — 80; 3 — 100; 4 — 200

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе показано, что проведение микронизации методом SAS из двухфазной системы метанол—CO₂—сульфат салбутамола приводит к получению игольчатых микрокристаллов. При проведении процесса из однофазной системы наблюдается осаждение в виде аморфных сферических частиц существенно меньшего по сравнению с двухфазной областью размера. Кроме того, при микронизации из двухфазной системы размер кристаллов, полученных методом SAS, уменьшается с ростом концентрации сульфата салбутамола. В случае микронизации в однофазной области наблюдается обратная тенденция. Основная причина такой разницы связана с механизмами смешения антирастворителя и раствора. В случае двухфазной системы, кристаллизация происходит в каплях, при значительно более высокой доле растворителя по сравнению с однофазной системой, и соответственно, при меньшей локальной степени пересыщения.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Reverchon E. // J. supercritical fluids. 1999. Vol. 15. No 1. P. 1.
2. Prosapio V., De Marco I., Reverchon E. // J. Supercritical Fluids. 2018. Vol. 138. P. 247.
3. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Engineering J. 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
4. Liu G., Li J., Deng S. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
5. Franco P., De Marco I. // Processes. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
6. 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.

7. *Rodrigues M.A., Tiago J.M., Duarte A., Geraldés V., Matos H.A., Gomes Azevedo E.* // *Crystal Growth & Design*. 2016. Vol. 16. No 11. P. 6222.
8. *Islam T., Al Ragib A., Ferdosh S., Uddin A.B.M.H., Haque Akanda Md.J., Mia Md.A.R., D. M.R.P., Kamaruzzaman B.Y., Islam Sarker Md.Z.* // *Chem. Engin. Commun.* 2022. Vol. 209. No 12. P. 1642.
9. *Franco P., De Marco I.* // *Applied Sciences*. 2021. Vol. 11. No 4. P. 1476.
10. *Milovanović S., Lukić I.* // *Arhiv za farmaciju*. 2022. Vol. 72. No 6. P. 566.
11. *Franco P., De Marco I.* // *J. Supercritical Fluids*. 2021. Vol. 171. P. 105201.
12. *Gallo M., Onida B., Banchemo M.* // *Pharmaceutics*, 2024. Vol. 16. No 12. P. 1551.
13. *De Marco I., Reverchon E.* // *J. Supercrit. Fluids*. 2011. Vol. 58. No 2. P. 295.
14. *Clercq S., Mouahid A., Gérard P., Badens E.* // *J. Supercritical Fluids*. 2018. Vol. 141. P. 29.
15. *Reverchon E., De Marco I.* // *Chem. Eng. J.* 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
16. *Vorobei A.M., Parenago O.O.* // *Russ. J. Phys. Chem.* 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
17. *Ha E.-S., Park H., Jeong J.-S., Lee S.-K., Kang H.-T., Baek I., Kim M.-S.* // *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. No 12. P. 1508.
18. *Kumar R., Thakur A.K., Banerjee N., Chaudhari P.* // *Int. J. Chem. Reactor Engineering*. 2021. Vol. 19. No 8. P. 861.
19. *Vatanara A., Najafabadi A.R., Gilani K., Asgharian R., Darabi M., Rafiee-Tehrani M.* // *J. Supercrit. Fluids*. 2007. Vol. 40. No 1. P. 111.
20. *Reverchon E., Della Porta G., Pallado P.* // *Powder Technol.* 2001. Vol. 114. No 1. P. 17.
21. *Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Паренаго О.О., Лунин В.В., Мирошниченко А.Г.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2018. Т. 13. № 1. С. 64.
22. *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.
23. *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.
24. *Tochigi K., Nanae T., Suga T., Matsuda H., Kurihara K., dos Ramos M.C., McCabe C.* // *J. Supercritical Fluids*. 2010. Vol. 55. No 2. P. 682.
25. *Suzuki K., Sue H., Ito M., Smith R.L., Inomata H., Arai K., Saito S.* // *J. Chem. Eng. Data*. 1990. Vol. 35. No 1. P. 63.
26. *Воробей А.М., Федоровский А.Г., Костенко М.О., Зувев Я.И., Паренаго О.О.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2022. Т. 17. № 3. С. 26.
27. *Воробей А.М., Рубцов Я.П., Зувев Я.И., Паренаго О.О.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2023. Т. 18. № 3. С. 39.
28. *Ильин К.К., Черкасов Д.Г., Курский В.Ф.* // *Журн. Физ. Химии*. 2011. Т. 85. № 1. С. 74.
29. *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.
30. *Rossmann M., Braeuer A., Dowdy S., Gallinger T.G., Leipertz A., Schluecker E.* // *J. Supercritical Fluids*. 2012. Vol. 66. P. 350.
31. *Воробей А.М., Покровский О.И., Устинович К.Б., Кротова Л.И., Паренаго О.О., Лунин В.В.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2015. Т. 10. № 2. С. 51.
32. *Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I.* // *J. Supercrit. Fluids*. 2008. Vol. 47. No P. 70.
33. *Reverchon E., De Marco I., Torino E.* // *J. Supercritical Fluids*. 2007. Vol. 43. No 1. P. 126.
34. *Воробей А.М., Устинович К.Б., Покровский О.И., Паренаго О.О., Лунин В.В.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2014. Т. 9. № 4. С. 3.
35. *Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V.* // *Adv. Powder Technol.* 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
36. *Воробей А.М., Зувев Я.И., Гавриков А.В., Паренаго О.О.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2023. Т. 17. № 4. С. 14.
37. *Зувев Я.И., Воробей А.М., Гавриков А.В., Паренаго О.О.* // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2021. Т.16. № 3. С. 91.

MICRONIZATION OF SALBUTAMOL SULFATE BY SUPERCRITICAL ANTISOLVENT PRECIPITATION FROM SINGLE-PHASE AND TWO-PHASE CO₂–METANOL MIXTURES

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*)

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

The study investigates the dependence of the size and morphology of salbutamol sulfate particles precipitated by supercritical antisolvent precipitation (SAS) on the pressure and concentration of the micronized substance in solution. It is shown that micronization by the SAS method from single-phase and two-phase methanol–CO₂–salbutamol sulfate systems results in the production of amorphous spherical particles and crystalline particles elongated in one direction, respectively. When the process is carried out from a single-phase system, particles of significantly smaller size are observed compared to those obtained from the two-phase region. Additionally, during micronization from both two-phase and single-phase systems, different dependences of particle size on the concentration of salbutamol in the solution are observed using the SAS method. The main reason for these differences is related to the mechanisms of mixing of the solvent with the solution. In the case of a two-phase system, crystallization occurs in droplets, which have a significantly higher proportion of solvent compared to a single-phase system. This leads to a lower local degree of supersaturation.

Key words: supercritical antisolvent, crystallization, morphology.

ACKNOWLEDGMENT

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

REFERENCES

1. Reverchon E. // J. supercritical fluids. 1999. Vol. 15. No 1. P. 1.
2. Prosapio V., De Marco I., Reverchon E. // J. Supercritical Fluids. 2018. Vol. 138. P. 247.
3. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Engineering J. 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
4. Liu G., Li J., Deng S. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
5. Franco P., De Marco I. // Processes. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
6. 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.
7. Rodrigues M.A., Tiago J.M., Duarte A., Geraldes V., Matos H.A., Gomes Azevedo E. // Crystal Growth & Design. 2016. Vol. 16. No 11. P. 6222.
8. Islam T., Al Ragib A., Ferdosh S., Uddin A.B.M.H., Haque Akanda Md.J., Mia Md.A.R., D. M.R.P., Kamaruzzaman B.Y., Islam Sarker Md.Z. // Chem. Engin. Commun. 2022. Vol. 209. No 12. P. 1642.
9. Franco P., De Marco I. // Applied sciences. 2021. Vol. 11. No 4. P. 1476.
10. Milovanovic S., Lukic I. // Arhiv za farmaciju. 2022. Vol. 72. No 6. P. 566.
11. Franco P., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2021. Vol. 171. P. 105201.
12. Gallo M., Onida B., Banchemo M. // Pharmaceutics. 2024. Vol. 16. No 12.
13. De Marco I., Reverchon E. // J. Supercrit. Fluids. 2011. Vol. 58. No 2. P. 295.
14. Clercq S., Mouahid A., Gerard P., Badens E. // J. Supercrit. Fluids. 2018. Vol. 141. P. 29.

15. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Eng. J. 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
 16. Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
 17. Ha E.-S., Park H., Jeong J.-S., Lee S.-K., Kang H.-T., Baek I., Kim M.-S. // Pharmaceutics. 2024. Vol. 16. No 12. P. 1508.
 18. Kumar R., Thakur A.K., Banerjee N., Chaudhari P. // Int. J. Chem. React. Engineering. 2021. Vol. 19. No 8. P. 861.
 19. Vatanara A., Najafabadi A.R., Gilani K., Asgharian R., Darabi M., Rafiee-Tehrani M. // J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 40. No 1. P. 111.
 20. Reverchon E., Della Porta G., Pallado P. Powder Technol. 2001. Vol. 114. No 1. P. 17.
 21. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V., Miroshnichenko A.G. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2018. Vol. 12. No 8. P. 1240.
 22. Kudryashova E.V., Deygen I.M., Sukhovkov K.V., Filatova L.Y., Klyachko N.L., Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Antonov E.N., Dunaev A.G., Krotova L.I., Popov V.K., Egorov A.M. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. Vol. 10. No 8. P. 1201.
 23. Kudryashova E.V., Sukhovkov 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.
 24. Tochigi K., Namae T., Suga T., Matsuda H., Kurihara K., dos Ramos M.C., McCabe C. // J. Supercrit. Fluids. 2010. Vol. 55. No 2. P. 682.
 25. Suzuki K., Sue H., Ito M., Smith R.L., Inomata H., Arai K., Saito S. // J. Chem. Eng. Data. 1990. Vol. 35. No 1. P. 63.
 26. 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.
 27. Vorobei A.M., Rubtsov Y.P., Zuev Y.I., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2023. Vol. 17. No 8. P. 1657.
 28. Il'in K.K., Cherkasov D.G., Kurskii V.F. // Russ. J. Phys. Chem. A. Vol. 85. P. 68 2011.
 29. 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.
 30. Rossmann M., Braeuer A., Dowy S., Gallinger T.G., Leipertz A., Schluecker E. // J. Supercrit. Fluids. 2012. Vol. 66. P. 350.
 31. Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Krotova L.I., Parenago O.O., Lunin V.V. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2016. Vol. 10. No 7. P. 1072.
 32. Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 47. No 1. P. 70.
 33. Reverchon E., De Marco I., Torino E. // J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 43. No 1. P. 126.
 34. Vorobei A.M., Ustinovich K.B., Pokrovskiy O.I., Parenago O.O., Lunin V.V. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2015. Vol. 9. № 8. P. 1103.
 35. Pokrovskiy O., Vorobei A., Zuev Y., Kostenko M., Lunin V. // Adv. Powder Technol. 2020. Vol. 31. No 6. P. 2257.
 36. Vorobei A.M., Zuev Y.I., Gavrikov A.V., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2023. Vol. 17. No 7. P. 1465.
 37. Zuev Y.I., Vorobei A.M., Gavrikov A.V., Parenago O.O. // Russian J. Phys. Chem. B. 2022. Vol. 16. No 7. P. 1242.
-
-