

СВЕРХКРИТИЧЕСКОЕ АНТИСОЛЬВЕНТНОЕ ОСАЖДЕНИЕ ГИДРОХЛОРИДА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ИЗ ОДНОФАЗНОЙ И ДВУХФАЗНОЙ СМЕСЕЙ CO₂—ДИМЕТИЛФОРМАМИД

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

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

© 2023 г. Поступила в редакцию 27.10.2023 г. Прошла рецензирование 8.11.2023 г.
Принята к публикации 08.11.2023

Исследовано влияние давления на размер и морфологию частиц гидрохлорида левофлоксацина, осаждаемого методом сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS). Показано, что кристаллизация левофлоксацина из двухфазной системы CO₂—диметилформамид—гидрохлорид левофлоксацина приводит к получению частиц с бимодальным распределением по размеру. Кристаллизация из однофазной системы сопровождается сменой режима смешения CO₂ и раствора, и, как следствие, наблюдается осаждение частиц с мономодальным распределением по размеру. Впервые построены кривые равновесия жидкость—газ для системы CO₂—диметилформамид—гидрохлорид левофлоксацина при температуре 40 °С.

Ключевые слова: сверхкритическое антисольвентное осаждение, морфология, кристаллизация, фазовые равновесия.

ВВЕДЕНИЕ

Сверхкритическое антисольвентное осаждение (SAS — Supercritical AntiSolvent precipitation) представляет собой один из перспективных методов микронизации. Применение этого метода является актуальным для тех задач, в которых к характеристикам получаемых частиц (распределению частиц по размерам, морфологии, степени кристалличности и т.д.) предъявляются строгие требования, а получаемый продукт имеет высокую стоимость. Процесс SAS широко применяется для создания частиц фармацевтических препаратов [1—3], прекурсоров катализаторов [4—8], композитов [9,10], энергонасыщенных материалов [11,12].

Метод SAS основан на создании пересыщения при смешении раствора микронизируемого вещества и сверхкритического флюида, который выполняет роль антирастворителя (осадителя). В подавляющем большинстве случаев в качестве флюида используют CO₂. Пересыщение вызывает быструю кристаллизацию микронизируемой субстанции из раствора, что позволяет получать микро-, субмикро- и наночастицы. Важным преимуществом метода является

возможность получения сухого микронизованного порошка за одну стадию. Дополнительные процедуры очистки получаемого продукта от остатков органического растворителя не требуются. Они могут быть заменены промывкой микронизата дополнительными порциями СК-СО₂ после завершения процесса осаждения. Кроме того, преимуществом метода SAS является возможность тонкого управления размером и морфологией получаемых частиц, которая достигается путем варьирования многочисленных параметров процесса [13–15].

Одним из важных факторов, оказывающих наибольшее влияние на морфологию и размер осаждаемых частиц в методе SAS, является число фаз трехкомпонентной системы (растворитель—СО₂—растворенное вещество), в которой проводится осаждение. Данные относительно фазовых равновесий в таких трехкомпонентных системах в подавляющем большинстве случаев в литературе отсутствуют и требуют отдельного экспериментального исследования.

Из литературных данных известно, что при осаждении аморфных частиц механизм осаждения может изменяться в зависимости от характера смешения СО₂ и раствора [16, 17]. Если система является однофазной при любых соотношениях СО₂ и растворителя, то наблюдается образование микро- [18] или наночастиц [19]. Если же граница раздела фаз существует и кристаллизация происходит в каплях, то образуются полые частицы размером вплоть до десятков микрон [20]. Кристаллические частицы осаждают, в основном, в условиях полной смешиваемости СО₂ и органического растворителя, и соответственно, информации по влиянию режимов смешения на морфологию и размер получаемых частиц существенно меньше [1].

Настоящее исследование является продолжением работы [21] по изучению влияния числа фаз в системе гидрохлорид левофлоксацина—растворитель—СО₂ на морфологию и размер осаждаемых методом SAS частиц. Левофлоксацин — широко распространенный препарат, используемый при лечении ряда бактериальных инфекций. В работе [21] кристаллизацию левофлоксацина проводили с использованием ацетона в качестве растворителя.

В этой работе в качестве растворителя был выбран диметилформамид (ДМФА). Его выбор был обусловлен вязкостью смесей ДМФА—СО₂. Известно, что вязкость оказывает существенное влияние на гидродинамику смешения СО₂ и раствора и, соответственно, на локальное пересыщение (избыточную концентрацию микронизируемого вещества по сравнению с его растворимостью в системе), при котором происходит кристаллизация. В недавнем исследовании [22] были представлены кривые вязкости наиболее часто используемых в осаждении методом SAS растворителей в смеси с СО₂ в широком диапазоне концентраций. Смеси СО₂—ацетон характеризуются наименьшей вязкостью из исследуемых. Поэтому в настоящей работе была выбрана система ДМФА—СО₂ (отличающаяся одной из наиболее высоких вязкостей из исследованных систем [22]) для изучения влияния вязкости смесей на морфологию и размер частиц при осаждении из различного числа фаз в SAS. Микронизацию методом SAS проводили в достаточно широком диапазоне давлений при фиксированной температуре для обеспечения различных механизмов смешения СО₂ и раствора. Для подбора необходимых давлений микронизации впервые были построены кривые равновесия жидкость—газ для системы ДМФА—СО₂—гидрохлорид левофлоксацина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Гидрохлорид левофлоксацина (Sansh Biotech Pvt Ltd, Индия) использовали без дополнительной очистки и характеристики. Углекислый газ марки «Пищевой», использовавшийся в работе, соответствовал ГОСТ 8050-85 (Linde Gas). Для растворения гидрохлорида левофлоксацина использовали ДМФА (ос.ч., «Химмед», Россия).

Для изучения фазовых равновесий систем ДМФА— CO_2 и ДМФА— CO_2 —гидрохлорид левофлоксацина в работе использовали установку, представленную на рис. 1.

Наблюдение за изучаемой системой вели в цилиндрической смотровой ячейке, снабженной двумя сапфировыми окнами, электрическим нагревательным элементом и внутренней термопарой. Объем ячейки (с учетом якоря магнитной мешалки) составлял $25,9 \pm 0,1$ мл. Диоксид углерода в ячейку подавали насосом Supercritical-24 (Teledyne SSI, США). Измерение давления в системе осуществляли электронным преобразователем APZ-3420 (PIEZUS, Россия), подсоединенным к измерителю ТРМ200 (Овен, Россия). Термостатирование ячейки осуществляли измерителем-регулятором ТРМ210 (Овен, Россия) по показаниям термопары. Для устранения температурных градиентов внутри ячейки и интенсификации процессов массообмена использовали магнитную мешалку С-MAG HS 7 (ИКА, Германия). Взвешивания ячейки проводили на весах WA50002Y (W&J Instrument Co., ltd., Китай).

Перед проведением эксперимента пустую ячейку взвешивали на весах. Далее в ячейку при помощи механических дозаторов Ленпипет Лайт (Ленпипет, Россия) помещали необходимый объем предварительно приготовленного раствора гидрохлорида левофлоксацина в ДМФА. Ячейку повторно взвешивали, закрывали и подсоединяли к установке. При включенном термостатировании и перемешивании в ячейку подавали CO_2 порциями не более 1 г; для достижения равновесия между добавлениями соблюдали интервал 10—15 мин. Подачу проводили до исчезновения последнего пузырька газовой фазы. Записывали величину давления в системе, затем ячейку отсоединяли от установки и регистрировали ее массу. После проведения опыта среду из ячейки сбрасывали, ячейку тщательно промывали ацетоном и высушивали.

Микронизацию гидрохлорида левофлоксацина методом SAS проводили с использованием установки RESS-SAS производства компании «Waters

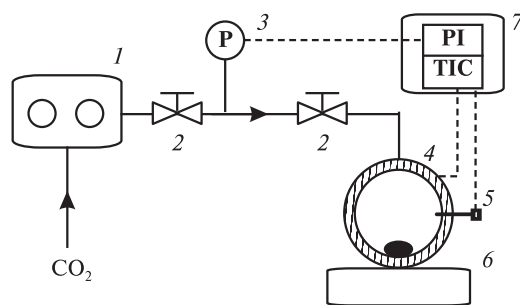


Рис. 1. Схема экспериментальной установки:

1 — насос CO_2 , 2 — игольчатые вентили, 3 — датчик давления, 4 — смотровая ячейка с электрической нагревательной рубашкой, 5 — термопара, 6 — магнитная мешалка, 7 — электронный блок контроля температуры и давления

Corporation» (США). Подробное описание процедуры и схема прибора представлены в [23]. Осаждение проводили следующим образом. Готовили раствор гидрохлорида левофлоксацина в ДМФА при комнатной температуре. Для увеличения скорости растворения использовали ультразвуковую ванну. В установке задавали рабочие параметры давления, температуры всех термостатируемых блоков и скорость потока СК-СО₂ до их выхода на режимные значения. Проводили распыление раствора гидрохлорида левофлоксацина со скоростью 1 мл/мин. После распыления всего объема раствора на распылительное сопло подавали дополнительно 7 мл чистого ДМФА с целью промывки линии подачи раствора, предшествующей распылительному соплу. По окончании распыления дополнительно выдерживали поток СК-СО₂ в осадительном сосуде в течение 15 мин для вымывания остатков растворителя из частиц гидрохлорида левофлоксацина. Затем останавливали поток СО₂ и с помощью автоматического регулятора давления осуществляли плавный сброс давления до атмосферного.

Все опыты проводили при скорости потока СО₂ 50 г/мин (по данным массового расходомера) и температуре 40 °С. Диаметр распылительного сопла составлял 100 мкм. Давление, при котором проводили осаждение, варьировали от 7,5 до 15,0 МПа, концентрацию гидрохлорида левофлоксацина в растворе — от 6,25 до 25 г/л.

Морфологию микронизованного гидрохлорида левофлоксацина исследовали 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 помещались образцы, давление доводили до значения менее $5 \cdot 10^{-7}$ кПа. 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. Средний размер частицы определяли измерением диагонали частицы.

Рентгенофазовый анализ (РФА) проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (Германия). Съемку осуществляли с использованием CuK_α-излучения (ср. длина волны $\lambda = 1,54183 \text{ \AA}$). Параметры работы генератора: ускоряющее напряжение 40 кВ, ток трубки 40 мА. Параметры съемки: интервал углов $2\theta = 5\text{--}60^\circ$, шаг по 2θ $0,02^\circ$, скорость регистрации спектров $4^\circ/\text{мин}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 представлены кривые равновесия жидкость—газ систем СО₂—ацетон и СО₂—ацетон—гидрохлорид левофлоксацина при температуре 40 °С. На рис. 2а черная кривая и точки наименьшего размера соответствуют литературным данным для системы СО₂—ДМФА. Кривая получена путем моделирования с помощью уравнения Соаве—Редлиха—Квонга [24]. Для исследования влияния концентрации левофлоксацина в системе СО₂—ДМФА—левофлоксацин использовали три раствора с разной концентрацией левофлоксацина в исходном растворе: 2,5; 5; 7,5 г/л.

Сверхкритическое антисольвентное осаждение
 гидрохлорида левофлоксацина из однофазной и двухфазной смесей CO_2 —диметилформамид

поменять значения по оу

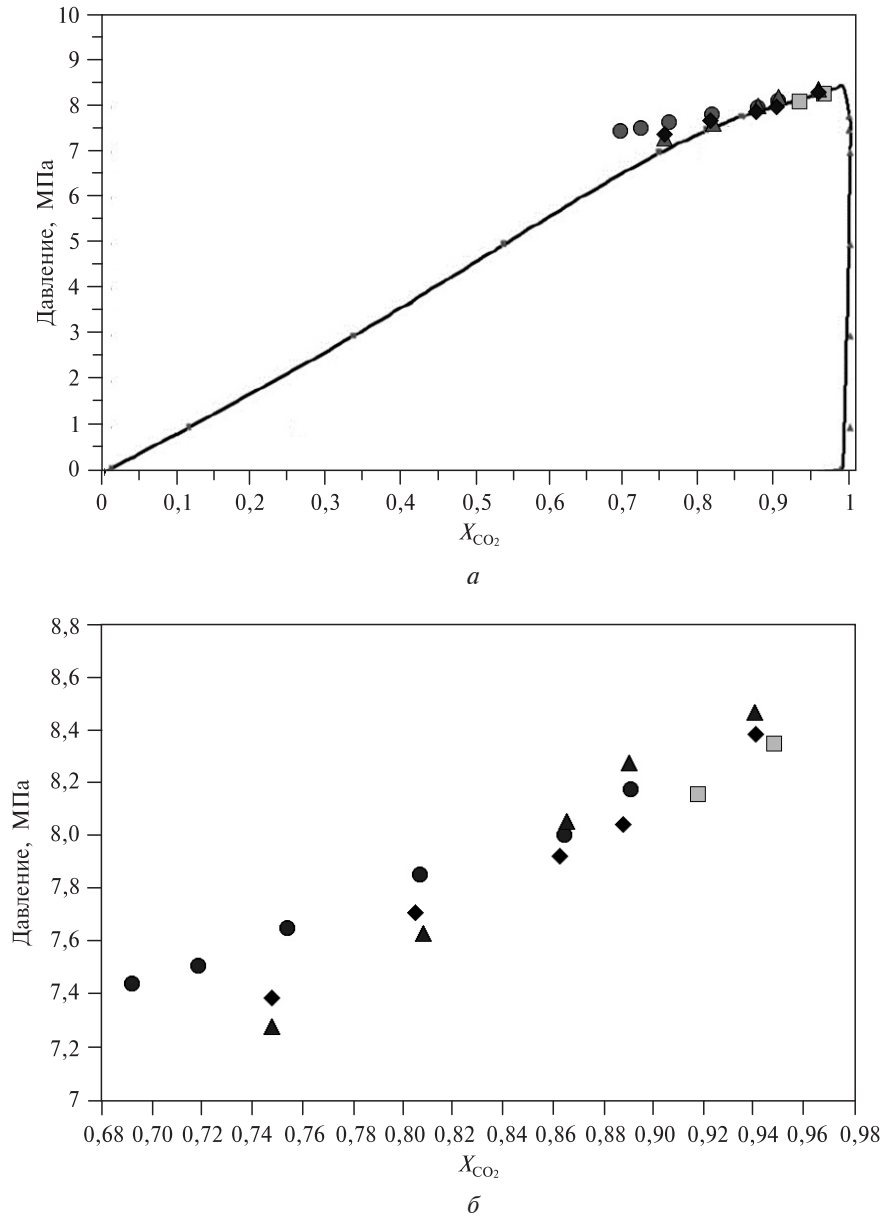


Рис. 2. Экспериментальные данные по равновесию систем жидкость—газ при температуре 40 °С:

■ — CO_2 —ДМФА и ▲ — CO_2 —ДМФА—гидрохлорид левофлоксацина (2,5 г/л); ◆ — CO_2 —ДМФА—гидрохлорид левофлоксацина (5 г/л); ● — CO_2 —ДМФА—гидрохлорид левофлоксацина (7,5 г/л). Черная кривая и наименьшие по размеру точки на рис.а соответствуют литературным данным для системы CO_2 —ДМФА [24]

На рис. 2: X_{CO_2} — мольная доля CO_2 , равная $X_{\text{CO}_2} = v_{\text{CO}_2} / (v_{\text{CO}_2} + v_{\text{ацетона}} + v_{\text{левофлоксацина}})$; v — количество вещества компонента системы, моль.

В работе [21] описанным методом изучения фазовых равновесий уже исследовали систему CO_2 —ацетон, и было показано соответствие получаемых результатов литературным данным. Однако для дополнительного контроля

Таблица

Средний размер частиц левофлоксацина, осажденных методом SAS в различных условиях, мкм

Концентрация, г/л	Давление, МПа		
	15,0	10,0	7,5
6,25	40 ± 5	7 ± 1	0,7 ± 0,1 9 ± 1
12,5	9 ± 2	6 ± 1	1,1 ± 0,3 20 ± 3
25	7 ± 1	2,4 ± 0,3	2 ± 0,5 10 ± 2

системы CO₂—ДМФА (без добавок левофлоксацина), были проведены два дополнительные эксперимента. Приборная погрешность составляла ±0,1 МПа для давления и ± 0,2 °С для температуры. Учитывая такую погрешность измерения, полученные на используемой в работе установке данные для системы CO₂—ДМФА соответствуют литературным. Добавка гидрохлорида левофлоксацина приводит к значительному смещению кривой равновесия жидкость—газ в область более высоких давлений, вплоть до 0,6 МПа. При большем содержании CO₂ влияние левофлоксацина на смещение равновесия жидкость—газ уменьшается. Аналогичные эффекты при добавлении высокополярного компонента к системам CO₂—растворитель уже не раз обсуждались в литературе [23, 25], и они схожи с эффектом высаливания для систем жидкость—жидкость [26]. В области, ограниченной черной кривой (рис. 2а), система CO₂—ДМФА двухфазна, вне — однофазна. Максимальное давление, при котором возможно существование двух фаз в системе CO₂—ацетон—гидрохлорид левофлоксацина составляет 8,5 МПа. Соответственно, одно из используемых для микронизации давлений было выбрано ниже значение 8,5 МПа и составляло 7,5 МПа.

В таблице приведены данные по среднему размеру частиц левофлоксацина, полученных методом SAS в различных условиях. На рис. 3 представлены СЭМ



Рис. 3. СЭМ-фотографии левофлоксацина, микронизованного методом SAS при давлении: а — 7,5 МПа, б — 10,0 МПа

фотографии частиц гидрохлорида левофлоксацина, осаждаемых при давлении 7,5 (рис. 3а) и 10,0 МПа (рис. 3б). Концентрация левофлоксацина в исходном растворе в обоих случаях составляла 12,5 г/л.

Из данных СЭМ-фотографий можно заключить, что распределение частиц по размеру при микронизации при давлении 7,5 МПа бимодально, тогда как при повышении давления до 10,0—15,0 МПа оно мономодально. В первом случае наблюдается как образование частиц размером 10—20 и более мкм, так и меньшего размера, около 1—2 мкм. При давлениях 10,0 и 15,0 МПа размер частиц сильно варьируется, в том числе в зависимости от концентрации (от 2 до 40 мкм).

Разница в распределении по размеру частиц, получаемых при 7,5 МПа и при более высоких давлениях (10,0 и 15,0 МПа), связана с различными механизмами смешения CO₂ и раствора микронизируемого вещества, что, в свою очередь, приводит к разному локальному пересыщению в системе.

Размер осажденных частиц определяется соотношением скоростей зарождения и роста кристаллов. Скорость роста кристаллов пропорциональна пересыщению, в то время как скорость образования зародышей имеет степенную зависимость от пересыщения. Следовательно, при низкой степени пересыщения скорость зарождения низкая и активный рост кристаллов происходит в небольшом числе центров кристаллизации. Это приводит к образованию крупных кристаллов. При высокой степени пересыщения зародыши образуются гораздо быстрее, что способствует образованию большего количества более мелких кристаллов.

При давлении выше 8,5 МПа (рис. 2) наблюдается полная смешиваемость CO₂ и раствора при любых соотношениях CO₂ и ДМФА, что приводит к быстрому «газоподобному» смешению в таких условиях. Это определяет высокую степень пересыщения при осаждении и, соответственно, высокую скорость зародышеобразования, что приводит к меньшему размеру осаждаемых частиц. Тогда как ниже 8,5 МПа система однофазна не при любых соотношениях CO₂—растворитель: она пересекает двухфазную область. Наблюдается процесс осаждения из капель, в которых скорость смешения раствора и СК-CO₂ лимитирована площадью поверхности соприкосновения двух фаз. При таких условиях кристаллизация происходит при больших долях растворителя, что определяет меньшее пересыщение и меньшую скорость зародышеобразования. Образующиеся зародыши успевают вырасти до более крупных размеров. При этом необходимо учитывать, что в случае используемого в работе соотношения скоростей потоков раствора и CO₂ мольное соотношение CO₂ и растворителя при давлении 7,5 МПа отвечает условиям существования только одной фазы. То есть раствор и CO₂ полностью смешиваются. При этом кристаллизация продолжается и происходит из однофазной системы, что приводит к образованию фракции частиц меньшего размера.

В целом аналогичные результаты были получены и при использовании ацетона в качестве растворителя [21]. В случае ацетона также наблюдалось бимодальное распределение частиц по размеру при микронизации из двухфазной системы CO₂—растворитель—левофлоксацин и мономодальное — из однофазной. При этом необходимо отметить, что в случае кристаллизации при давлении 10,0 и 15,0 МПа (однофазная область системы CO₂—ДМФА—левофлоксацин) частицы при использовании ДМФА в качестве растворителя

оказываются гораздо крупнее, чем в случае кристаллизации из ацетона. Так, при микронизации из раствора с концентрацией левофлоксацина 6,25 г/л размер частиц, осаждаемых из ДМФА, в 25 раз больше частиц, получаемых с использованием ацетона при давлении 15,0 МПа. Для интерпретации полученных результатов мы сравнили пересыщение в системах CO₂—ДМФА и CO₂—ацетон. Для такой оценки был использован метод, описанный в работах [27, 28], в котором оценка строится на основании данных выхода микронизации. Выход микронизации представляет собой отношение массы собранного порошка после процесса SAS к массе микронизируемой субстанции, растворенной в исходном растворе в органическом растворителе. Оценку растворимости левофлоксацина в смесях CO₂—растворитель проводили с использованием формулы (1), расчет пересыщения — по формуле (2). Более подробно с выводом этих формул можно ознакомиться в работе [28].

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

$$\xi = \frac{c_0 \left(\frac{v_{\text{раствора}}}{v_{\text{раствора}} + v'_{\text{CO}_2} / \rho_{\text{CO}_2}} \right)}{S}, \quad (2)$$

где S — растворимость микронизируемого вещества в смеси CO₂—растворитель—осаждаемое вещество, г/л; ξ — пересыщение; w — выход микронизации; c_0 — концентрация осаждаемого вещества в исходном растворе, г/л; $v_{\text{раствора}}$ — объемная скорость потока раствора, л/мин; v — массовая скорость потока CO₂, г/мин; ρ_{CO_2} — плотность CO₂ в заданных условиях, г/л.

Оказалось, что при 15,0 МПа растворимость левофлоксацина в системе CO₂—ДМФА ниже в 1,5 раза по сравнению с системой CO₂—ацетон. Это должно приводить к образованию меньших частиц в случае, тогда как в реальности наблюдалась обратная ситуация. При давлении же 10,0 МПа пересыщение для обеих исследуемых систем было сравнимо. Однако, частицы левофлоксацина, осаждаемые из ДМФА все равно были крупнее в 3 раза по сравнению с частицами, получаемыми из ацетона.

Очевидно, что смешение раствора и CO₂ происходит не одномоментно. В связи с этим для того, чтобы адекватно предсказывать размер осаждаемых в методе SAS частиц, необходимо учитывать именно локальное пересыщение, в определенный момент времени, а не только растворимость микронизируемого вещества, которая определяет пересыщение в системе после полного смешения CO₂ и раствора. На локальное пересыщение, при котором начинает происходить кристаллизация, могут оказывать влияние и гидродинамические факторы, которые определяют скорость смешения CO₂ и раствора. На них в свою очередь, может влиять вязкость распыляемого раствора. В недавней работе [22] показано, что вязкость смесей CO₂—ДМФА значительно выше по сравнению со смесями CO₂—ацетон. Данные по вязкости смесей CO₂—растворитель при давлении 15,0 МПа и температуре 40 °С представлены на рис. 4. Такая разница может объяснять наблюдаемые явления.

Большая вязкость растворителя обуславливает более медленное смешение раствора и CO₂, что приводит к тому, что кристаллизация начинается при

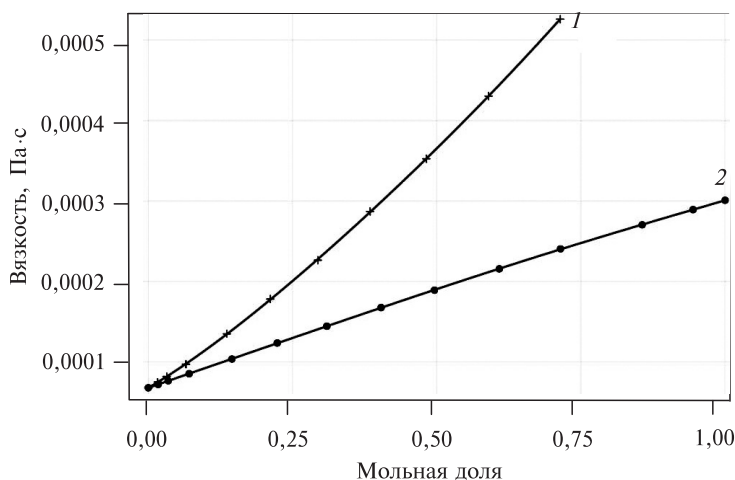


Рис. 4. Зависимости вязкости смесей CO_2 —растворитель от мольной доли растворителя в смеси при температуре $40\text{ }^\circ\text{C}$ и давлении $15,0\text{ МПа}$:

1 — ДМФА; 2 — ацетон

большом процентном содержании растворителя. Растворимость левофлоксацина при более высоком процентном содержании растворителя в смеси CO_2 —растворитель—микронизированное вещество выше. Это приводит к кристаллизации при меньшем локальном пересыщении и, соответственно, наблюдается образование бóльших по размеру частиц.

На рис. 5 представлены рентгенограммы исходного гидрохлорида левофлоксацина и образцов, микронизованных методом SAS при различных давлениях. Концентрация гидрохлорида левофлоксацина в исходном растворе составляла 25 г/л . В случае микронизованных образцов все пики сохраняют свое положение, что свидетельствует о неизменности кристаллической структуры гидрохлорида левофлоксацина после микронизации. Некоторое отличие в соотношениях интенсивности на рентгенограммах может быть связано с различным размером частиц разных образцов (эффект текстурирования).

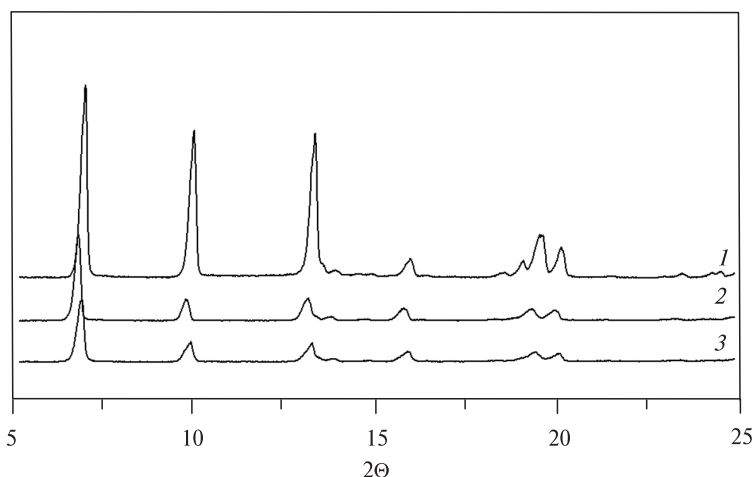


Рис. 5. Рентгенограммы:

1 — исходного левофлоксацина; 2 — микронизованного методом SAS левофлоксацина при давлении $10,0\text{ МПа}$; 3 — $7,5\text{ МПа}$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследовано влияние давления осаждения на размер и морфологию осаждаемых методом SAS частиц гидрохлорида левофлоксацина. Показано, что кристаллизация гидрохлорида левофлоксацина из двухфазной системы CO₂—ДМФА—гидрохлорид левофлоксацина приводит к получению частиц с бимодальным распределением по размеру, тогда как частицы, осаждаемые из однофазной системы, имеют мономодальное распределение. Такая разница связана с разной спецификой смешения CO₂ и раствора в процессе SAS: в первом случае наблюдается кристаллизация в каплях, тогда как при увеличении давления происходит «газоподобное смешение», что приводит к разному локальному пересыщению при кристаллизации. Такая смена режима осаждения приводит к разнице в распределении осаждаемых частиц по размеру. Впервые построены кривые равновесия жидкость—газ для системы CO₂—ДМФА—гидрохлорид левофлоксацина при температуре 40 °С.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 22-23-00566. Исследования образцов методом сканирующей электронной микроскопии и рентгенофазового анализа были проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования физическими методами исследования веществ и материалов (ЦКП ФМИ ИОНХ РАН)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franco P., De Marco I. // *Processes*. 2020. Vol. 8. No 8. P. 938.
2. Liu G., Li J., Deng S. // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
3. 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.
4. Nesterov N.S., Shalygin A.S., Pakharukova V.P., Glazneva T.S., Martyanov O.N. // *J. Supercritical Fluids*. 2019. Vol. 149. P. 110.
5. 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.
6. 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. // *Intern. J. Hydrogen Energy*. 2022. Vol. 48. P. 2998.
7. Franco P., Sacco O., De Marco I., Vaiano V. // *Catalysts*. 2019. Vol. 9. No 4. P. 346.
8. Philippov A.A., Nesterov N.N., Pakharukova V.P., Martyanov O.N. // *Appl. Catalysis A: General*. 2022. Vol. 643. P. 118792.
9. Зуев Я.И., Воробей А.М., Паренаго О.О. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2020. Т. 15. № 3. С. 27.
10. 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.
11. 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.
12. Pourmortazavi S.M., Hajimirsadeghi S.S. // *Ind. Eng. Chem. Res*. 2005. Vol. 44. No 17. P. 6523.
13. Vorobei A.M., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem. A*. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
14. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // *Russ. Chem. Rev*. 2020. Vol. 89. No 12. P. 1337.
15. Esfandiari N. // *J. Supercritical Fluids*. 2015. Vol. 100. P. 129.

16. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Eng. J. 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
 17. Reverchon E., Caputo G., De Marco I. // Ind. Eng. Chem. Res. 2003. Vol. 42. No 25. P. 6406.
 18. Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 47. No 1. P. 70.
 19. Reverchon E., De Marco I., Torino E. // J. Supercritical Fluids. 2007. Vol. 43. No 1. P. 126.
 20. Reverchon E., De Marco I., Adami R., Caputo G. // J. Supercritical Fluids. 2008. Vol. 44. No 1. P. 98.
 21. Воробей А.М., Федоровский А.Г., Костенко М.О., Зуев Я.И., Паренаго О.О. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2022. Т. 17. № 3. С. 26.
 22. Vorobei A.M., Kostenko M.O., Parenago O.O. // Materials. 2023. Vol. 16. No 18. P. 6151.
 23. 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.
 24. Chanfreau S., Cognet P., Camy S., Condoret J.-S. // J. Electroanalytical Chemistry. 2007. Vol. 604. No 1. P. 33.
 25. Campardelli R., Reverchon E., De Marco I. // J. Supercritical Fluids. 2017. Vol. 130. P. 273.
 26. Ильин К.К., Черкасов Д.Г., Курский В.Ф. // Журн. физ. химии. 2011. Т. 85. № 1. С. 74.
 27. Зуев Я.И., Воробей А.М., Гавриков А.В., Паренаго О.О. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2021. Т. 16. № 3. С. 91.
 28. Воробей А.М., Зуев Я.И., Гавриков А.В., Паренаго О.О. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика. 2022. Т. 17. № 4. С. 14.
-
-

SUPERCRITICAL ANTISOLVENT PRECIPITATION OF LEVOFLOXACIN HYDROCHLORIDE FROM SINGLE-PHASE AND TWO-PHASE MIXTURES OF CO₂—DIMETHYLFORMAMIDE

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

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 effect of pressure on the size and morphology of levofloxacin hydrochloride particles precipitated by supercritical antisolvent precipitation (SAS) was investigated. It is shown that the crystallization of levofloxacin from the two-phase CO₂—dimethylformamide—levofloxacin hydrochloride system leads to the production of particles with a bimodal size distribution. Crystallization from a single-phase system leads to a change in the mixing mode of CO₂ and solution, and as a result, precipitation of particles with a monomodal size distribution is observed. Liquid—gas equilibrium curves were obtained for the CO₂—dimethylformamide—levofloxacin hydrochloride system at a temperature of 40 °C.

Keywords: supercritical antisolvent precipitation, morphology, crystallization, phase equilibria.

ACKNOWLEDGEMENT

The work was carried out with the financial support of the RNF, grant No. 22-23-00566. Studies of samples by scanning electron microscopy and X-ray phase analysis were performed using the equipment of the JRC PMR IGIC RAS.

REFERENCES

1. Franco P., De Marco I. // Processes. 2020. Vol. 8. No P. 938.
2. Liu G., Li J., Deng S. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13. No 4. P. 475.
3. Kudryashova E.V., Deygen I.M., Sukhoverkov 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.
4. Nesterov N.S., Shalygin A.S., Pakharukova V.P., Glazneva T.S., Martyanov O.N. // J. Supercritical Fluids. 2019. Vol. 149. P. 110.
5. 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.
6. 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. // Intern. J. Hydrogen Energy. Vol. 48. P. 2998. 2022.
7. Franco P., Sacco O., De Marco I., Vaiano V. // Catalysts. 2019. Vol. 9. No 4. P. 346.
8. Philippov A.A., Nesterov N.N., Pakharukova V.P., Martyanov O.N. // Appl. Catalysis A: General. 2022. Vol. 643. P. 118792.
9. Zuev Ya.I., Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2021. Vol. 15.No 7. P. 1107.
10. 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.
11. 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.
12. Pourmortazavi S.M., Hajimirsadeghi S.S. // Ind. Eng. Chem. Res. 2005. Vol. 44. No 17. P. 6523.
13. Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2021. Vol. 95. No 3. P. 407.
14. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. No 12. P. 1337.
15. Esfandiari N. // J. Supercritical Fluids. 2015. Vol. 100. P. 129.
16. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Eng. J. 2011. Vol. 169. No 1. P. 358.
17. Reverchon E., Caputo G., De Marco I. // Ind. Eng. Chem. Res. 2003. Vol. 42. No 25. P. 6406.
18. Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 47. No 1. P. 70.
19. Reverchon E., De Marco I., Torino E. // J. Supercritical Fluids. 2007. Vol. 43. No 1. P. 126.
20. Reverchon E., De Marco I., Adami R., Caputo G. // J. Supercritical Fluids. 2008. Vol. 44. No 1. P. 98.
21. Vorobei A.M., Fedorovskiy A.G., Kostenko M.O., Zuev Y.I., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2022. Vol. 16. No 8. P. 1416.
22. Vorobei A.M., Kostenko M.O., Parenago O.O. // Materials. 2023. Vol. 16. No 18. P. 6151.
23. 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.
24. Chanfreau S., Cognet P., Camy S., Condoret J.-S. // J. Electroanalytical Chemistry. 2007. Vol. 604. No 1. P. 33.
25. Campardelli R., Reverchon E., De Marco I. // J. Supercritical Fluids. 2017. Vol. 130. P. 273.
26. Il'in K.K., Cherkasov D.G., Kurskii V.F. // Russ. J. Phys. Chem. A. Vol. 85. P. 68 2011.
27. Zuev Y.I., Vorobei A.M., Gavrikov A.V., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2022. Vol. 16. No 7. P. 1242.
28. Vorobei A.M., Zuev Ya.I., Gavrikov A. V., Parenago O.O. // Sverhkriticheskie Flyuidy: Teoriya i Praktika. 2022. Vol. 17. P. 14 (in Russ.).