

МИКРОНИЗАЦИЯ ГИДРОХЛОРИДА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА МЕТОДОМ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО АНТИСОЛЬВЕНТНОГО ОСАЖДЕНИЯ ИЗ ОДНОФАЗНОЙ И ДВУХФАЗНОЙ СМЕСЕЙ CO₂—АЦЕТОН

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)

А.Г. Федоровский — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах. ORCID: 0000-0002-6503-5891. Эл. почта: f.artyo0m@gmail.com

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.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

©2022 г. Поступила в редакцию 21.07.2022 г. Прошла рецензирование 7.08.2022 г.
Принята к публикации 07.08.2022 г.

Исследована зависимость размера и морфологии частиц гидрохлорида левофлоксацина (далее — левофлоксацин), осаждаемого методом сверхкритического антисольвентного осаждения (SAS), от величины давления и концентрации микронизируемого вещества в растворе. Показано, что кристаллизация левофлоксацина из двухфазной системы CO₂—ацетон—левофлоксацин приводит к получению частиц с бимодальным распределением по размеру. Увеличение давления вызывает смену режима осаждения, и как следствие, кристаллизацию частиц меньшего размера. Впервые построены кривые равновесия жидкость—газ для системы CO₂—ацетон—левофлоксацин при температуре 40 °С.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время микронизация фармацевтических субстанций активно применяется для увеличения скорости их растворения. Существует достаточно большое количество способов микронизации, например: распылительная сушка, механические методы измельчения, антисольвентное осаждение. Основные недостатки перечисленных методов связаны с термической и механической деструкцией обрабатываемых субстанций, их большими потерями при микронизации, а также загрязнением активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) органическими растворителями, что часто является неприемлемым для их последующего применения. В качестве альтернативных подходов, позволяющих частично или полностью избежать перечисленных трудностей,

активно развиваются технологии, основанные на использовании сверхкритических флюидов (СКФ) [1–3].

Один из таких подходов — метод сверхкритического антисольвентного осаждения SAS (Supercritical AntiSolvent precipitation). По причине низкой растворимости большей части АФИ в сверхкритическом CO₂ (СК-CO₂) спектр объектов микронизации методом SAS достаточно широк [4–11]. Суть метода SAS заключается в использовании СК-CO₂ в качестве антирастворителя, который при смешении с раствором осаждаемого вещества вызывает пересыщение и быструю кристаллизацию микронизируемой субстанции из раствора. При этом очистка получаемого продукта от остатков органического растворителя осуществляется путем промывки микронизованного порошка дополнительными порциями СК-CO₂ по завершении процесса. Кроме того, метод SAS предоставляет широкие возможности по управлению размером и морфологией получаемых частиц, которые достигаются варьированием многочисленных параметров процесса [12–14].

Одним из важных факторов, оказывающим наибольшее влияние на морфологию и размер осаждаемых частиц в методе SAS, является однофазность или двухфазность системы, в которой производится осаждение. Необходимо учитывать, что система состоит из трех компонентов: антирастворителя, растворителя и растворенного вещества. К сожалению, данные по фазовым равновесиям таких трехкомпонентных систем в подавляющем большинстве случаев отсутствуют в литературе и требуют отдельного экспериментального определения. Данные по фазовым равновесиям системы CO₂–растворитель гораздо более доступны, поэтому часто пренебрегают влиянием растворенного вещества на фазовое равновесие растворитель–антирастворитель и рассматривают двухкомпонентную систему [15]. К сожалению, такой подход не всегда является адекватным, так как при фиксированной температуре растворенное вещество может сдвигать кривые равновесия жидкость–газ в область высоких давлений в достаточно широком диапазоне, составляющем десятки мегапаскалей [16].

При этом известно, что для аморфных частиц механизм осаждения может изменяться в зависимости от полноты смешения CO₂ и раствора [17, 18]. Если раствор и CO₂ не смешиваются полностью, а в ходе процесса наблюдается образование капель набухающего в CO₂ раствора микронизируемой субстанции, то происходит осаждение в виде полых микрочастиц [19]. В условиях полной смешиваемости CO₂ и раствора в зависимости от соотношения времени возможны два механизма осаждения — до разрыва струи раствора и до исчезновения межфазного натяжения, приводящие к осаждению микронизируемой субстанции в виде микро- [20] и наночастиц [21]. Для кристаллических объектов информации по влиянию режимов смешения на морфологию и размер осаждаемых частиц существенно меньше [1]. В основном, кристаллизацию проводят в условиях полной смешиваемости CO₂ и органического растворителя. В настоящей работе в качестве объекта микронизации был выбран левофлоксацин. В работе [22] уже были попытки микронизации этой субстанции, однако все опыты проводили при давлении 15 МПа и температуре 40 °С, что соответствует условиям полной смешиваемости CO₂ и раствора.

Цель работы — исследование влияния числа фаз системы CO₂–растворитель–растворенное вещество на размер частиц левофлоксацин, осаждаемого

методом SAS. Для этого проводили микронизацию методом SAS в широком диапазоне давлений при фиксированной температуре для обеспечения различных механизмов смешения CO₂ и раствора. Кроме того, дополнительной задачей являлось построение кривых равновесия жидкость—газ системы CO₂—ацетон—левофлоксацин для подбора необходимых значений давления микронизации методом SAS. Для дополнительного контроля был получен ряд данных, относящихся к фазовой диаграмме CO₂—ацетон, для сравнения получаемых нами результатов с имеющимися в литературе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Для изучения фазовых равновесий систем CO₂—ацетон и CO₂—ацетон—левофлоксацин в работе была использована установка, представленная на рис. 1.

Наблюдение за изучаемой системой было проведено в цилиндрической смотровой ячейке, снабженной двумя сапфировыми окнами, электрическим нагревательным элементом и внутренней термопарой. Объем ячейки (с учетом якоря магнитной мешалки) составлял 25,9 ± 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 была использована магнитная мешалка C-MAG HS 7 (IKA, Германия). Взвешивание 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

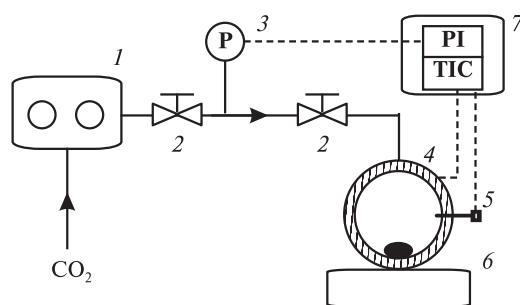


Рис. 1. Схема экспериментальной установки:

1 — насос CO₂; 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

раствора левофлоксацина в ацетоне. Ячейку повторно взвешивали, закрывали и подсоединяли к установке. При включенном термостатировании и перемешивании в ячейку подавали CO₂ 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. Микронизация левофлоксацина методом SAS была проведена с использованием установки RESS-SAS производства компании «Waters Corporation» (США). Подробное описание процедуры и схема прибора представлены в [9]. Осаждение проводили следующим образом: был приготовлен раствор левофлоксацина в ацетоне при комнатной температуре; для увеличения скорости растворения была использована ультразвуковая ванна; в установке были заданы рабочие параметры давления, температуры всех термостатируемых блоков и скорость потока СК-CO₂ до их выхода на режимные значения; распыление раствора левофлоксацина в ацетоне проводили со скоростью 1 мл/мин; после распыления всего объема раствора на распылительное сопло подавали дополнительно 7 мл чистого ацетона 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 растворителя из частиц левофлоксацина. Затем останавливали поток CO₂ и с помощью автоматического регулятора давления осуществляли плавный сброс давления до атмосферного.

Все опыты были проведены при скорости потока CO₂ 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 левофлоксацина в растворе — от 6,25 до 25 г/л.

Морфология микронизованного левофлоксацина была исследована методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе NVision (Carl Zeiss, Германия) с ускоряющим напряжением 1 кВ по стандартной методике. Исследуемые образцы были помещены на проводящую (углеродную) клейкую ленту, на которую затем методом плазменного напыления была нанесена тонкая (~15–20 нм) пленка золота, обеспечивающая требуемую электропроводность их поверхности.

Для достижения предельного разрешения в вакуумной камере, в которую помещали образцы, давление было доведено до значения менее $3 \cdot 10^{-4}$ МПа.

Анализ размеров микронизированных частиц был проведен с использованием программного обеспечения IP3. Для этого вручную был измерен видимый размер каждой отличимой частицы на нескольких СЭМ-фотографиях каждого исследуемого образца. Средний размер частицы был определен измерением диагонали частицы.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2а и 2б (см. цв. вкладку) представлены кривые равновесия жидкость—газ систем CO₂—ацетон и CO₂—ацетон—левофлоксацин при температуре 40 °С, соответственно. Для исследования влияния концентрации левофлоксацина в системе CO₂—ацетон—левофлоксацин использовали два раствора с разной концентрацией левофлоксацина в исходном растворе в ацетоне: 1 и 10 г/л.

На рисунке 2:

P — давление в системе, МПа;

X_{CO_2} — мольная доля CO₂ (безразмерная величина);

$X_{CO_2} = \nu_{CO_2} / (\nu_{CO_2} + \nu_{ацетона} + \nu_{левофлоксацина})$;

ν — количество вещества компонента системы, моль.

Точки на рис. 2а (см. цв. вкладку) соответствуют полученным в настоящей работе экспериментальным значениям. На рис. 2б они наложены на экспериментальные данные, известные из литературы (двухцветные черно-белые точки). Черная кривая (рис. 2б) соответствует литературным данным для системы CO₂—ацетон [23], полученным путем моделирования с использованием уравнения состояния Пенга—Робинсона.

Учитывая погрешность $\pm 0,1$ МПа для давления и $\pm 0,2$ °С для температуры, данные системы CO₂—ацетон, полученные на используемой в работе установке, соответствуют уже полученным ранее. Добавление левофлоксацина не приводит к значительному смещению кривой равновесия жидкость—газ вне зависимости от концентрации левофлоксацина в системе. В области, ограниченной черной кривой, система CO₂—ацетон является двухфазной, вне этой области — однофазной. Максимальное давление, при котором возможно существование двух фаз в системе CO₂—ацетон—левофлоксацин составляет 8,03 МПа. Соответственно, одно из используемых для микронизации давлений было выбрано ниже 8,03 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-фотографии частиц левофлоксацина, полученных при давлении 15,0 МПа (рис. 3 а, б) и 7,5 МПа (рис. 3 в, г). Концентрация левофлоксацина в исходном растворе в обоих случаях составляла 6,25 г/л.

Хорошо видно, что средний размер и характер распределения частиц по размеру, осаждаемых при давлении 7,5 МПа и при более высоких давлениях,

Таблица

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

Концентрация, г/л	Давление, МПа		
	15	10	7,5
6,25	1,6 ± 0,2	2,4 ± 0,3	5,1 ± 0,9 11 ± 2
12,5	2,9 ± 0,3	2,1 ± 0,2	4,7 ± 1,1 20 ± 3
25	6,0 ± 0,8	2,8 ± 0,2	4,1 ± 0,6 13 ± 2

Вкладка к статье А.М. Воробья, А.Г. Федоровского, М.О. Костенко, Я.И. Зуева, О.О. Паренаго «Микронизация гидрохлорида левофлоксацина методом сверхкритического антисольвентного осаждения из однофазной и двухфазной смесей CO_2 —ацетон»

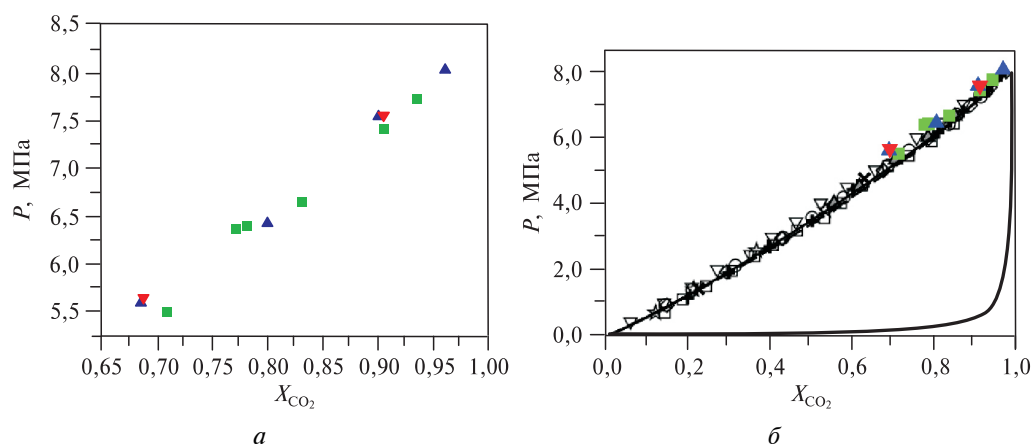


Рис. 2. Экспериментальные данные по равновесию жидкость—газ для различных систем при температуре $40\text{ }^\circ\text{C}$; диапазон мольной доли CO_2 : a — $0,65$ — 1 ; b — 1 :
 \blacksquare — CO_2 —ацетон; \blacktriangledown — CO_2 —ацетон—гидрохлорид левофлоксацина (1 г/л); \blacktriangle — CO_2 —ацетон—гидрохлорид левофлоксацина (10 г/л)



Рис. 3. СЭМ-фотографии левофлоксацина, микронизованного методом SAS при давлении, МПа (разрешение, мкм):

а — 15,0 (2 мкм); *б* — 15,0 (10 мкм); *в* — 7,5 (2 мкм); *г* — 7,5 (10 мкм)

сильно отличаются. Во-первых, при повышенном давлении (10,0 и 15,0 МПа) наблюдается образование частиц меньшего размера, по сравнению с 7,5 МПа. Во-вторых, в случае микронизации при давлении 7,5 МПа распределение частиц по размеру бимодально: присутствуют как частицы размером 4–5 мкм, так и другая фракция частиц большего размера (11–20 мкм). Тогда как микронизация при 10,0 и 15,0 МПа приводит к получению частиц только одной фракции, меньшего размера.

Характер распределения частиц по размеру, а также значения среднего размера частиц хорошо коррелируют с однофазным или двухфазным состоянием системы CO_2 —ацетон—левофлоксацин. Размер осаждаемых частиц напрямую задается локальным пересыщением при смешении раствора микронизируемой субстанции и CO_2 . Разница в характере распределения частиц по размеру, получаемых при 7,5 МПа и при более высоких давлениях, связана с различными механизмами смешения CO_2 и раствора микронизируемого вещества, что приводит к различному локальному пересыщению в системе. В зависимости от параметров состояния системы процесс SAS может проходить в двух принципиально различающихся режимах — абсолютной и частичной смешиваемости. После распыления раствора в CO_2 начинают происходить два процесса: смешение, сопровождающееся исчезновением остаточного межфазного натяжения, и гидродинамический разрыв струи. Для описания этих процессов

в SAS предложено два характеристических времени. Первое — время до разрыва струи — представляет собой время, за которое распыляемый раствор проходит расстояние от выхода из сопла до прохождения места разрыва струи. Второе — время исчезновения межфазного натяжения — время, за которое полностью исчезает граница раздела фаз между распыляемым раствором и сверхкритическим флюидом [24].

В области абсолютной смешиваемости при давлении выше критического двухфазная система не может существовать ни при каком соотношении растворителя и антирастворителя. Смешение раствора и CO_2 происходит «газоподобным» образом, и осаждение частиц идет из однофазной смеси в условиях высокой степени пересыщения. При 40°C такая ситуация для системы CO_2 —ацетон—левофлоксацин наблюдается выше 8,0 МПа (рис. 2). Быстрое «газоподобное» смешение определяет высокую степень пересыщения при осаждении и, соответственно, высокую скорость зародышеобразования, что приводит к меньшему размеру осаждаемых частиц.

Как правило, в условиях частичной смешиваемости раствора и антирастворителя время исчезновения остаточного межфазного натяжения существенно больше времени до разрыва струи, поэтому образование частиц происходит внутри каплей, формирующихся при разрыве струи до завершения смешения. Капли раствора, образовавшиеся после разрыва струи, взаимодействуют с антирастворителем. CO_2 диффундирует в капли, что вызывает их расширение и приводит к появлению градиента концентраций и степени пересыщения микронизируемого вещества по капле.

При давлении ниже 8,0 МПа (40°C), система CO_2 —ацетон—левофлоксацин пересекает двухфазную область (рис. 2) и, соответственно, наблюдается частичная смешиваемость раствора и CO_2 . Осаждение происходит из каплей, в которых скорость смешения раствора и СК- CO_2 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 кристаллизация из однофазной системы ниже 8,0 МПа также имеет место, что приводит к образованию фракции частиц более мелкого размера.

На рис. 4 представлены рентгенограммы исходного левофлоксацина и микронизованного методом SAS при различном давлении. Концентрация левофлоксацина в растворе составляла 6,25 г/л. Хорошо видно, что в случае микронизованных образцов все пики сохраняют свое положение, что свидетельствует о неизменности полиморфного состава левофлоксацина после микронизации. Некоторое отличие в соотношениях интенсивностей на рентгенограммах может быть связано с эффектом текстурирования: различным размером частиц разных образцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследовано влияние давления осаждения и концентрации левофлоксацина в растворе на размер и морфологию получаемых методом SAS частиц. Показано, что кристаллизация левофлоксацина из двухфазной системы CO_2 —ацетон—левофлоксацин приводит к получению частиц с

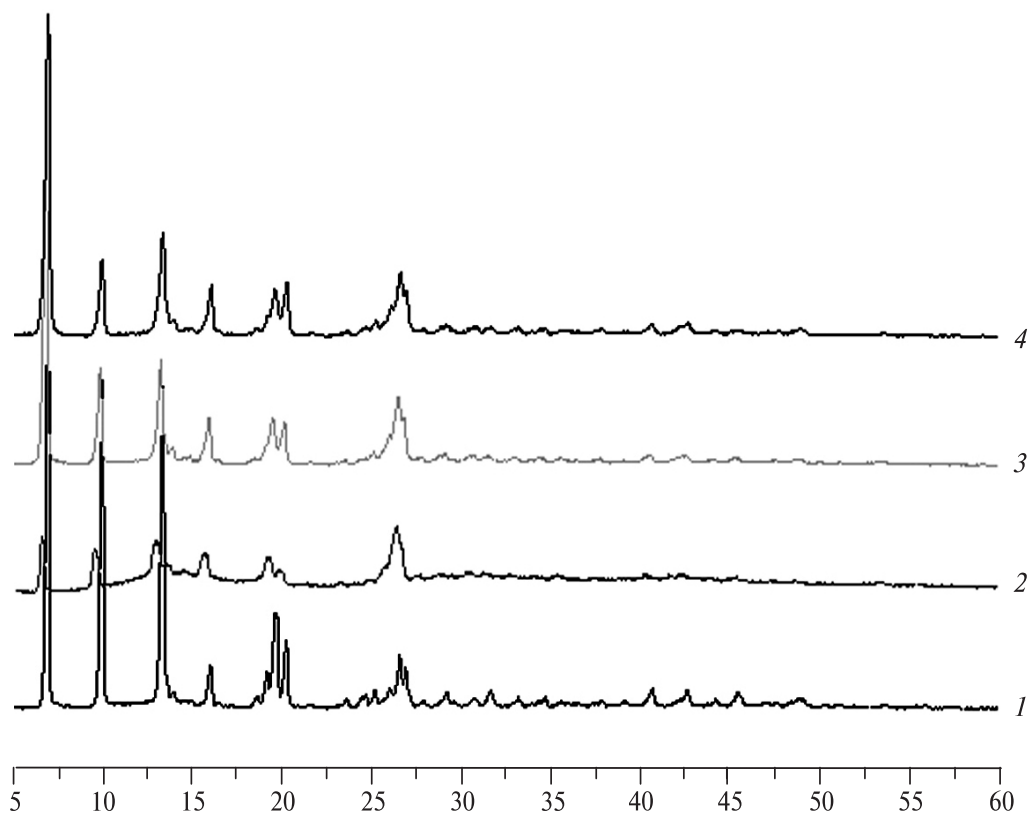


Рис. 4. Рентгенограммы исходного левофлоксацина и микронизованного методом SAS при давлениях, МПа

1 – исходный; 2 – 15,0; 3 – 10,0; 4 – 7,5

бимодальным распределением по размеру. Такой характер распределения частиц связан с осаждением левофлоксацина из капель в режиме частичной смешиваемости раствора и CO_2 . Увеличение давления приводит к «газоподобному» смешению CO_2 и раствора, и как следствие, кристаллизации при более высоких степенях пересыщения, что обуславливает меньший размер частиц и мономодальность их распределения по размеру. Полученные данные имеют практическую значимость с точки зрения последующего создания противотуберкулезных препаратов контролируемого релиза на основе левофлоксацина, а также направленной микронизации методом SAS других субстанций фторхинолонового ряда. Впервые построены кривые равновесия жидкость–газ для системы CO_2 –ацетон–левофлоксацин при температуре 40 °С. Кроме того, показано, что полученные данные по фазовым равновесиям для системы CO_2 –ацетон соответствуют литературным данным.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-23-00566. Исследования образцов методом сканирующей электронной микроскопии и

рентгенофазового анализа проводились с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Franco P., De Marco I. // *Processes*. 2020. Vol. 8. № 8. P. 938.
2. O'Sullivan A., Ryan K.M., Padrela L. // *J. of Supercrit. Fluids*. 2022. Vol. 187. P. 105645.
3. O'Sullivan A., Long B., Verma V., Ryan K.M., Padrela L. // *Intern. J. Pharmaceutics*. 2022. Vol. 621. P. 121798.
4. Franco P., De Marco I. // *J. Supercrit. Fluids*. 2021. Vol. 171. P. 105201.
5. Clercq S., Mouahid A., Gérard P., Badens E. // *J. Supercrit. Fluids*. 2018. Vol. 141. P. 29.
6. Ribas M.M., Sakata G.S.B., Santos A.E., Dal Magro C., Aguiar G.P.S., Lanza M., Oliveira J.V. // *J. Supercrit. Fluids*. 2019. Vol. 152. P. 104564.
7. 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.
8. Баграташвили В.Н., Егоров А.М., Кротова Л.И., Миронов А.В., Панченко В.Я., Паренаго О.О., Попов В.К., Ревельский И.А., Тимашев П.С., Цыпина С.И. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2011. Т. 6. № 4. С. 88.
9. 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.
10. Abuzar S.M., Hyun S.-M., Kim J.-H., Park H.J., Kim M.-S., Park J.-S., Hwang S.-J. // *Intern. J. of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 538. № 1. P. 1.
11. Хабриев И.Ш., Хайрутдинов В.Ф., Заринов З.И., Гумеров Ф.М., Петров В.А., Кузнецова Н.В., Хузаханов Р.М. // *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика*. 2017. Т. 12. № 1. С. 50.
12. Vorobei A.M., Parenago O.O. // *Russ. J. Phys. Chem*. 2021. Vol. 95. № 3. P. 407.
13. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // *Russ. Chem. Rev*. 2020. Vol. 89. № 12. P. 1337.
14. Esfandiari N. // *J. of Supercrit. Fluids*. 2015. Vol. 100. P. 129.
15. Palakodaty S., York P. // *Pharm. Res*. 1999. Vol. 16. № 7. P. 976.
16. Campardelli R., Reverchon E., De Marco I. // *J. Supercrit. Fluids*. 2017. Vol. 130. P. 273.
17. Reverchon E., De Marco I. // *Chem. Eng. J*. 2011. Vol. 169. № 1. P. 358.
18. Reverchon E., Caputo G., De Marco I. // *Ind. Eng. Chem. Res*. 2003. Vol. 42. № 25. P. 6406.
19. Reverchon E., De Marco I., Adami R., Caputo G. // *J. Supercrit. Fluids*. 2008. Vol. 44. № 1. P. 98.
20. Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I. // *J. Supercrit. Fluids*. 2008. Vol. 47. № 1. P. 70.
21. Reverchon E., De Marco I., Torino E. // *J. Supercrit. Fluids*. 2007. Vol. 43. № 1. P. 126.
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. Hsieh C.-M., Vrabec J. // *J. of Supercrit. Fluids*. 2015. Vol. 100. P. 160.
24. Dukhin S.S., Shen Y., Dave R., et al. // *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp*. 2005. Vol. 261. № 1. P. 163.

MICRONIZATION OF LEVOFLOXACIN HYDROCHLORIDE VIA SUPERCRITICAL ANTISOLVENT PRECIPITATION FROM SINGLE-PHASE AND TWO-PHASE CO₂—ACETONE 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)

A.G. Fedorovskiy — Lomonosov Moscow State University, Department of Material Science, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6503-5891. E-mail: f.arty00m@gmail.com

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.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 the pressure and concentration of the micronized substance in solution on the size and morphology of levofloxacin hydrochloride particles obtained using supercritical antisolvent precipitation (SAS) is investigated. It is shown that the crystallization of levofloxacin from the two-phase CO₂–acetone–levofloxacin system leads to the production of particles with a bimodal size distribution. An increase in pressure leads to a change in the precipitation regime, and as a result, the crystallization of smaller particles. Vapour–liquid equilibrium curves were obtained for the CO₂–acetone–levofloxacin hydrochloride system at a temperature of 40 °C.

Key words: supercritical antisolvent precipitation, crystallization, morphology, phase equilibria.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was financially supported by Russian Science Foundation, grant № 22-23-00566. The scanning electron microscopy and X-ray diffraction measurements were performed using shared experimental facilities supported by IGIC RAS state assignment.

REFERENCES

1. Franco P., De Marco I. // Processes. 2020. Vol. 8. № 8. P. 938.
2. O'Sullivan A., Ryan K.M., Padrela L. // J. of Supercrit. Fluids. 2022. Vol. 187. P. 105645.
3. O'Sullivan A., Long B., Verma V., Ryan K.M., Padrela L. // Intern. J. Pharmaceutics. 2022. Vol. 621. P. 121798.
4. Franco P., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2021. Vol. 171. P. 105201.
5. Clercq S., Mouahid A., Gérard P., Badens E. // J. Supercrit. Fluids. 2018. Vol. 141. P. 29.
6. Ribas M.M., Sakata G.S.B., Santos A.E., Dal Magro C., Aguiar G.P.S., Lanza M., Oliveira J.V. // J. Supercrit. Fluids. 2019. Vol. 152. P. 104564.
7. 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. № 7. P. 1072.
8. Bagratashvili V.N., Egorov A.M., Krotova L.I., Mironov A.V., Panchenko V.Ya., Parenago O.O., Popov V.K., Revelsky I.A., Timashev P.S., Tsypina S.I. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2012. Vol. 6. № 7. P. 804.
9. 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. № 8. P. 1240.
10. Abuzar S.M., Hyun S.-M., Kim J.-H., Park H.J., Kim M.-S., Park J.-S., Hwang S.-J. // Intern. J. Pharmaceutics. 2018. Vol. 538. № 1. P. 1.
11. Khabriev I.Sh., Khairutdinov V.F., Zarirov Z.I., Gumerov F.M., Petrov V.A., Kuznetsova N.V., Khuzakhanov R.M. // Russ. J. Phys. Chem. B. 2017. Vol. 11. № 8. P. 1231.
12. Vorobei A.M., Parenago O.O. // Russ. J. Phys. Chem. A. 2021. Vol. 95. № 3. P. 407.
13. Alekseev E.S., Alentiev A.Yu., Belova A.S., et al. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. № 12. P. 1337.
14. Esfandiari N. // J. Supercrit. Fluids. 2015. Vol. 100. P. 129.

15. Palakodaty S., York P. // Pharm, Res. 1999. Vol. 16. № 7. P. 976.
 16. Campardelli R., Reverchon E., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2017. Vol. 130. P. 273.
 17. Reverchon E., De Marco I. // Chem. Eng. J. 2011. Vol. 169. № 1. P. 358.
 18. Reverchon E., Caputo G., De Marco I. // Ind. Eng. Chem. Res. 2003. Vol. 42. № 25. P. 6406.
 19. Reverchon E., De Marco I., Adami R., Caputo G. // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 44. № 1. P. 98.
 20. Reverchon E., Adami R., Caputo G., De Marco I. // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 47. № 1. P. 70.
 21. Reverchon E., De Marco I., Torino E. // J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 43. № 1. P. 126.
 22. 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. № 8. P. 1201.
 23. Hsieh C.-M., Vrabec J. // J. Supercrit. Fluids. 2015. Vol. 100. P. 160.
 24. Dukhin S.S., Shen Y., Dave R., et al. // Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp. 2005. Vol. 261. № 1. P. 163.
-
-