

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ РАВНОВЕСИЙ ТВЕРДАЯ ФАЗА— СВЕРХКРИТИЧЕСКИЙ ФЛЮИД

А.Л. Восков — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9211-5563, Эл. почта: alvoskov@gmail.com (для переписки)

А.М. Демченко — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет о материалах, Москва, Россия; Эл. почта: demchenko345@gmail.com

А.С. Иванов — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия. Эл. почта: ivanovas.chem@mail.ru

С.П. Лоскутова — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия. Эл. почта: loskutovaxsp@gmail.com

Н.М. Константинова — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия. Эл. почта: nataliamkonstantinova@gmail.com

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

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

О.О. Паренаго — Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4329-3662. Эл. почта: oparenago@scf-tp.ru

© 2023 г. Поступила в редакцию 08.05.2023 г. Прошла рецензирование 25.05.2023 г. Принята к публикации 25.05.2023 г.

Термодинамическое моделирование растворимости фармпрепаратов в сверхкритических флюидах необходимо для оптимизации процессов экстракции, очистки, микронизации и т. п. В работе на примере тройных систем CO_2 —этанол—аспирин и CO_2 —диметилсульфоксид (DMSO)—сульфат сальбутамола показана возможность использования для этих целей упрощенных моделей на основе кубического уравнения состояния Пенга—Робинсона. В нем описаны фазовые равновесия в двойных системах CO_2 —этанол при $p = 0,1$ —12 МПа и $T = 290$ —345 К, а также CO_2 —DMSO при $p = 0,5$ —18 МПа и $T = 275$ —50 К. В случае тройных систем успешно аппроксимированы данные по растворимости фармпрепаратов в смешанных растворителях. Для аспирина использовали имеющиеся экспериментальные данные при $p = 7,5$ —35 МПа, $T = 298$ —328 К, $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 0$ и 3 мол. %. Растворимость сульфата сальбутамола в смеси CO_2 и DMSO была измерена визуально в термостатируемой ячейке постоянного объема при $p = 8,6$ —21,7 МПа и $T = 313$ —323 К. Хотя построенные модели описывают фазовые равновесия, они не согласуются с данными по плотности флюида, особенно для богатых полярными компонентами составов. Однако, это не препятствует использованию кубических уравнений состояния для описания растворимости фармпрепаратов во флюидных системах.

Ключевые слова: термодинамическое моделирование; уравнения Пенга—Робинсона и CPA (Cubic Plus Association); ацетилсалициловая кислота; сульфат сальбутамола; этанол; диметилсульфоксид.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие российской фарминдустрии и импортозамещение лекарственных препаратов отечественными аналогами является одной из ключевых задач современного этапа развития российской экономики. Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии с использованием диоксида углерода все шире применяются при разработке фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. В частности, для создания систем адресной доставки (для микронизации веществ с помощью СКФ и импрегнации носителей физиологически активным веществом), извлечения веществ из природных матриц, для очистки от примесей. Сверхкритический CO_2 (СК- CO_2) — неполярный растворитель; для «управления» полярностью и для повышения растворяющей способности к нему добавляют сорастворители, тем самым увеличивая число компонентов в изучаемых системах. Увеличение числа компонентов системы заметно усложняет задачу эмпирического подбора оптимальных условий проведения процесса. В этой ситуации использование методов термодинамического моделирования позволяет резко сократить объем сложных и достаточно ресурсозатратных измерений, оптимизировать существующие и создавать новые технологические схемы, в том числе с использованием СКФ на основе CO_2 .

Традиционно при построении термодинамических моделей многокомпонентных систем следуют принципу последовательного возрастания размерности задачи (например, так организован подход CALPHAD [1]). Сначала добиваются адекватного описания свойств однокомпонентных систем, затем оценивают параметры бинарных взаимодействий, далее проверяют возможность предсказания свойств тройных смесей на основе бинарных параметров. В случае расхождения расчета с экспериментом вводят параметры взаимодействия более высоких порядков. Все термодинамические свойства фаз взаимосвязаны между собой; существует также строго определенная связь между значениями термодинамических функций сосуществующих фаз и условиями равновесий, поэтому в идеальном случае предлагаемые модели должны описывать весь массив имеющихся данных в пределах погрешностей их измерений. Однако на практике часто приходится жертвовать качеством описания какой-то группы данных для достижения приемлемой точности описания свойств, представляющих первостепенный интерес для решения той или иной практической задачи. Так, например, при высокоточном описании парожидкостных равновесий часто не удается добиться адекватного воспроизведения условий расслаивания жидкой фазы или термохимических свойств растворов [2]. Если ставить в качестве ключевой задачи оценку растворимости вещества в СКФ, то возникает вопрос о необходимости точного описания, например, P — V — T -данных для смешанного растворителя.

Учитывая вышесказанное, в рамках настоящей работы были поставлены следующие задачи:

- проверить возможность использования кубических уравнений состояния, описывающих парожидкостные равновесия и объемные свойства смесей с разной степенью точности, для прогноза растворимости фармпрепаратов в СКФ на основе CO_2 ;
- на примере тестовой системы отработать методику расчета равновесий «жидкость—пар» (VLE), а также «жидкость—твердое вещество» (SLE);

— провести дополнительные эксперименты по растворимости фармпрепарата в СКФ для получения информации, необходимой для параметризации разрабатываемых термодинамических моделей.

В качестве объектов исследования выбраны два фармпрепарата — ацетилсалициловая кислота (далее по тексту — аспирин, ASP) и сульфат сальбутамола $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot 0,5H_2SO_4$ (далее по тексту — сальбутамол, SSB). Оба вещества имеют полярные группы, поэтому плохо растворимы в СК- CO_2 ; для увеличения растворимости целесообразно вводить добавки полярных органических соразтворителей. В настоящей работе такими допантами были выбраны этанол и диметилсульфоксид (DMSO), отвечающие требованиям к растворителям, применяемым в фармацевтике [3].

Для бинарных подсистем $CO_2-C_2H_5OH$ и CO_2-DMSO в литературе представлены экспериментальные данные как по равновесию «жидкость—пар» [4—20], так и по плотностям [9, 19] в широком интервале температур и мольных долей CO_2 . Для тройной системы $CO_2-C_2H_5OH-ASP$ в литературе имеются данные по растворимости аспирина в чистом CO_2 [21—25] и в смеси $CO_2-C_2H_5OH$ с $x(CO_2) = 3\%$ [26, 27]. Также для этой системы предложены термодинамические модели на основе уравнения Пенга—Робинсона и CPA (Cubic Plus Association) [25, 27]. Однако, при их построении использованы не все имеющиеся данные по растворимости аспирина в смеси $CO_2-C_2H_5OH$, а параметры моделей выглядят как значения для нескольких температур, а не как температурные зависимости, что ограничивает их практическое использование. В случае сульфата сальбутамола в литературе отсутствуют необходимые для параметризации моделей сведения о его растворимости как в чистом диоксиде углерода, так и в системе CO_2-DMSO , поэтому они были получены экспериментально.

Таким образом, в работе система $CO_2-C_2H_5OH-ASP$ была использована как тестовая при разработке методологии исследования; далее разработанные подходы были применены при моделировании ранее неизученной системы $CO_2-DMSO-SSB$.

РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

В качестве базовых уравнений состояния, описывающих свойства индивидуальных компонентов и их смесей, было использовано кубическое уравнение состояния (УС) Пенга—Робинсона [29]. Зависимость давления и приведенной мольной энергии Гельмгольца для него выглядят следующим образом:

$$p = \frac{RT}{v - b_m} - \frac{a_m}{v(v + b_m) + b_m(v - b_m)}; \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{F_m^{ex}}{RT} &= \int_v^{+\infty} \left(\frac{p}{RT} - \frac{1}{V} \right) dV = -\ln \frac{v - b_m}{v} - \frac{a_m}{b_m RT \sqrt{8}} \ln \frac{v + b_m(1 + \sqrt{2})}{v + b_m(1 - \sqrt{2})} = \\ &= -\ln \frac{Z - B}{Z} - \frac{A}{B\sqrt{8}} \ln \frac{Z + b_m(1 + \sqrt{2})}{Z + b_m(1 - \sqrt{2})}; \end{aligned} \quad (2)$$

$$Z = \frac{pv}{RT}; \quad A = \frac{a_m p}{R^2 T^2}; \quad B = \frac{b_m p}{RT}, \quad (3)$$

где v — мольный объем смеси, p — общее давление в системе, Z — коэффициент сжимаемости. Для параметров a_m , b_m использованы правила смешения Ван-дер-Ваальса:

$$\dot{a}_m = \sum_i \sum_j x_i x_j a_{ij} \quad a_{ij} = \sqrt{a_i a_j} (1 - k_{ij}), \quad (4)$$

$$b_m = \sum_i \sum_j x_i x_j b_{ij} \quad b_{ij} = \frac{b_i + b_j}{2} (1 - l_{ij}), \quad (5)$$

где v — мольные доли компонентов в жидкости, газе или СКФ, a_i и b_i — параметры УС Пенга—Робинсона для индивидуальных компонентов, k_{ij} и l_{ij} — параметры взаимодействия, оцениваемые на основе экспериментальных результатов. При использовании данных правил смешения коэффициенты фугитивности выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \ln \phi_i = \ln \frac{f}{y_i p} &= \frac{1}{RT} \left(\frac{\partial (F_m^{\text{ex}} \sum_k n_k)}{\partial n_i} \right)_{T,V,n} - \ln Z = \frac{F_m^{\text{ex}}}{RT} + \frac{n_T}{RT} \left(\frac{\partial (F_m^{\text{ex}})}{\partial n_i} \right)_{T,V,n} - \ln Z = \\ &= -\ln(Z - B) + \frac{n_T}{b_m} \frac{\partial b_m}{\partial n_i} (Z - 1) - \frac{A}{B\sqrt{8}} \ln \frac{Z + B(1 + \sqrt{2})}{Z + B(1 - \sqrt{2})} \left(\frac{n_T}{a_m} \frac{\partial a_m}{\partial n_i} - \frac{n_T}{b_m} \frac{\partial b_m}{\partial n_i} + 1 \right) \end{aligned} \quad (6)$$

$$\frac{n_T}{a_m} \frac{\partial a_m}{\partial n_i} - \frac{n_T}{b_m} \frac{\partial b_m}{\partial n_i} + 1 = \frac{2 \sum_i x_i a_{ij}}{a_m} - \frac{2 \sum_i x_i b_{ij} - b_m}{b_m}, \quad (7)$$

где $n_T = \sum_i n_i$ — суммарное количество компонентов.

Использованные для расчета a_i и b_i в уравнении Пенга—Робинсона — критические температуры и давления, а также факторы ацентричности компонентов приведены в табл. 1. В случае диоксида углерода, этанола и диметилсульфоксида их значения, основанные на надежных экспериментальных данных, были взяты из работы [9]. Для аспирина и сульфата салбутамола экспериментальное измерение P_c и T_c невозможно, т.к. эти вещества разлагаются задолго до достижения критической области, поэтому необходимо использовать оценки на основе метода групповых вкладов. Для аспирина соответствующие значения были взяты из работы [23], посвященной моделированию растворимости аспирина в смеси CO_2 и этанола.

Для сульфата салбутамола оценки параметров уравнения Пенга—Робинсона в литературе найти не удалось. Поэтому они были получены в работе с

Таблица 1

Критические параметры и факторы ацентричности компонентов смеси, использованные в уравнении состояния Пенга—Робинсона

Компонент	P_c , МПа	T_c , К	w	Источник
Углекислый газ	7,3744	304,2	0,225	Kordikowski и др. [8]
Этанол	6,3	516,2	0,635	Kordikowski и др. [8]
Диметилсульфоксид	5,705	720	0,35	Kordikowski и др. [8]
Аспирин	3,28	762,9	0,817	Huang, Lu и др. [23]
Сульфат салбутамола	3,096	1187	1,427	Настоящая работа

Таблица 2

Данные по фазовым равновесиям в системе $\text{CO}_2\text{—C}_2\text{H}_5\text{OH}$,
 использованные в оптимизации параметров уравнения Пенга—Робинсона

T, K	$p, \text{МПа}$	$x(\text{CO}_2)$	$y(\text{CO}_2)$	Источник
323,15	5,03—8,2	0,248—0,506	0,952—0,981	Chen, Chang и др. [4]
291,15—313,15	2,45—8,18	0,192—0,985	0,985	Chiu, Lee и др. [5]
314,45—324,17	7,07—8,30	0,550—0,950	—	Gonzalez и др. [6]
313,4—344,75	0,57—11,28	0,027—0,968	0,871—0,990	Joung и др. [7]
303,2—323,2	1,02—6,08	0,049—0,589	—	Karzinovi и др. [8]
298,15	0,1—5,9	0—0,876	—	Kordikowski и др. [9]
313,2—343,2	5,03—11,8	0,266—0,95	0,865—0,986	Lim и др. [10]
298,2—323,2	2,79—8,99	0,207—0,807	—	Mehl и др. [11]
308,1—338,1	1,20—10,95	0,050—0,948	—	Panagiotopoulos и др. [12]
291,15—323,15	3,3—8,11	0,241—0,486	—	Stievano и др. [13]
313,4—333,4	0,514—10,654	0,026—0,873	0,908—0,987	Suzuki и др. [14]

использованием модели групповых вкладов для ионных жидкостей, предложенной в [34, 35]. Рассчитанные этим способом значения критических параметров и фактора ацентричности также приведены в табл. 1. Данные по давлению пара над твердым сульфатом салбутамола в литературе также отсутствуют; для их оценки применяли метод [36], основанный на использовании известных значений критического давления P_c и фактора ацентричности w .

Параметры бинарного взаимодействия k_{ij} и l_{ij} можно представить в виде температурных зависимостей типа:

$$\beta_{ij} = \beta_{ij}^{(0)} + \beta_{ij}^{(1)} (\tau - 1); \quad \tau = \frac{T}{T_{\text{ref}}}, \quad (8)$$

где β — обобщенное обозначение параметров модели, а $T_{\text{ref}} = 298,15 \text{ K}$. Оптимальные значения $k_{ij}^{(0)}$, $k_{ij}^{(1)}$, $l_{ij}^{(0)}$ и $l_{ij}^{(1)}$ находили взвешенным нелинейным методом наименьших квадратов с помощью следующей целевой функции:

$$F = \sum_{i=1}^n w_i^2 (Y_i^{\text{calc}} - Y_i^{\text{expt}})^2, \quad (9)$$

где w_i — статистические веса, n — число точек, а Y_i^{calc} и Y_i^{expt} — расчетные и экспериментальные значения соответствующих термодинамических функций при $x(\text{CO}_2)$ и $y(\text{CO}_2)$ мольной доли CO_2 в жидкой и газовой фазах соответственно, а также $x(\text{ASP})$ и $x(\text{SSB})$ — мольной доли аспирина и сульфата салбутамола в растворе. Для бинарных систем $\text{CO}_2\text{—этанол}$ и $\text{CO}_2\text{—DMSO}$ перечень литературных данных по фазовым равновесиям приведен в табл. 2 и табл. 3 соответственно. Для каждого источника указаны диапазоны температур, давлений и концентраций. Обозначения $x(\text{CO}_2)$ и $y(\text{CO}_2)$ соответствуют концентрации диоксида углерода в точке закипания (англ. bubble point) и точке росы (англ. dew point) соответственно. Имеющиеся литературные дан-

Таблица 3

**Данные по фазовым равновесиям в системе CO₂—DMSO, использованные
в оптимизации параметров уравнения Пенга—Робинсона**

<i>T</i> , К	<i>p</i> , МПа	<i>x</i> (CO ₂)	<i>y</i> (CO ₂)	Источник
276—369	0,53—13,2	0,05—0,981	0,827—0,981	Andreatta и др. [15]
313,15—343,15	5,9—17,6	0,854—0,937	—	Bacicheti и др. [16]
298—308	3,02—7,45	0,290—0,757	—	Calvignac и др. [17]
313,15—348,15	3,95—16,17	0,289—0,894	0,879—0,990	Chiu, Jung др. [18]
309,41—328,94	4,10—12,6	0,350—0,975	0,925—0,950	Gonzalez и др. [6]
298,15—303,15	0,1—6,59	0—0,874	—	Kordikowski и др. [9]
298,2—318,2	1,01—9,04	0,0667—0,600	—	Rajasingam и др. [20]

ные по плотностям жидкой фазы [9, 19] использовали только для сравнения с ними расчетных значений плотности, в оптимизации параметров модели их не применяли.

Имеющиеся в литературе данные по тройной системе CO₂—C₂H₅OH—ASP не очень многочисленны — это растворимость аспирина в чистом CO₂ [21—25] и в смеси CO₂—этанол с 3 мол. % C₂H₅OH [26—27]. Их краткий обзор с указанием диапазонов температур и давлений приведен в табл. 4.

Расчет парожидкостного равновесия осуществляли в два этапа. Сначала с помощью метода выпуклых оболочек находили начальное приближение. Этот метод надежен даже в околокритической области, но его точность ограничена разрешением использованной для дискретизации энергии Гиббса сетки точек. Затем полученное приближение уточняли решением системы нелинейных уравнений, основанной на равенстве химических потенциалов компонентов в сосуществующих равновесных фазах.

Растворимость твердого вещества (фармпрепарата) в СКФ описывали уравнением:

Таблица 4

**Данные по растворимости аспирина в системе CO₂—C₂H₅OH,
использованные в оптимизации параметров уравнения Пенга—Робинсона**

<i>T</i> , К	<i>p</i> , МПа	<i>x</i> (C ₂ H ₅ OH)	Источник
313,15—323,15	10—25	0	Bettini и др. [21]
298,2—353,2	7,5—35	0	Champeau и др. [22]
308,15—328,15	12—25	0	Huang и др. [23]
308,15—328,15	12—20	0	Rad и др. [24]
308—328	10,1—28,0	0	Ravi paty и др. [25]
318,15—328,15	10—20	0,03	Huang и др. [26]
318,15—328,15	12—20	0,03	Vorobei и др. [27]

$$\mu_{s,i}(p, T) = \mu_{g,i}^0(T) + RT \ln \frac{y_i}{p^0} + RT \ln \phi_i, \quad (10)$$

$$y_i = \frac{p^0}{p\phi_i} \exp\left(\frac{m_{g,i}^0(p, T)}{RT}\right) = \frac{p_{\text{sat}}(T)}{p\phi_i} \exp\left(\frac{v_s(p - p_{\text{sat}}(T))}{RT}\right), \quad (11)$$

где $p_{\text{sat}}(T)$ — зависимость давления насыщенного пара твердого вещества от температуры, v_s , y_i и ϕ_i — его мольный объем, мольная доля и коэффициент фугитивности во флюиде, соответственно. Мольные объемы твердых аспирина и сульфата салбутамола были рассчитаны на основе литературных данных об их кристаллической структуре [30–32], полученных методом рентгеновской дифракции. Так, по данным [30], для аспирина объем элементарной ячейки $V = 827,1 \text{ \AA}^3$ ($Z = 4$), что соответствует мольному объему $v_m = 124,5 \text{ см}^3/\text{моль}$. Для сульфата салбутамола в работах [31] и [32] получены значения $V = 2904,1 \text{ \AA}^3$ и $V = 2900,8 \text{ \AA}^3$ ($Z = 8$), соответственно. Их усреднение дает мольный объем сульфата салбутамола $v_m = 218,5 \text{ см}^3/\text{моль}$.

Температурная зависимость давления пара твердого аспирина при $T = 313\text{—}363 \text{ К}$ была получена в [33] методом транспирации:

$$\ln P [\text{Па}] = (38,2 \pm 0,2) - (13190 \pm 65)/T. \quad (12)$$

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В связи с отсутствием в литературе сведений о растворимости салбутамола в смеси « $\text{CO}_2 + \text{DMSO}$ » для определения параметров взаимодействия была проведена серия экспериментов.

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 $25,85 \pm 0,10 \text{ мл}$. Диоксид углерода (>99,8 %, ЛиндеГаз, Россия) в ячейку подавали насосом Supercritical-24 (Teledyne SSI, США). Измерение давления в системе осуществляли электронным преобразователем APZ-3420 (PIEZUS, Россия), подсоединенным к измерителю TPM200 (Овен, Россия). Термостатирование ячейки осуществляли измерителем-регулятором TPM210 (Овен, Россия) по показаниям термопары. Для устранения температурных градиентов внутри ячейки и интенсификации процессов массообмена использовали магнитную мешалку C-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 нее при помощи механических дозаторов Ленпипет Лайт (Ленпипет, Россия) помещали необходимый объем предварительно приготовленного раствора сульфата салбутамола в диметилсульфоксиде (х.ч., Компонент-Реактив, Россия). Ячейку повторно взвешивали, закрывали и подсоединяли к установке. При включенном термостатировании и перемешивании в ячейку подавали CO_2

*Здесь и далее все рисунки см. на цветной вкладке.

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренего
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

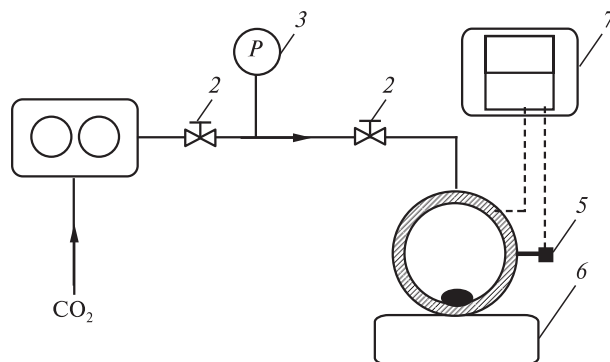


Рис. 1. Схема экспериментальной установки:

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

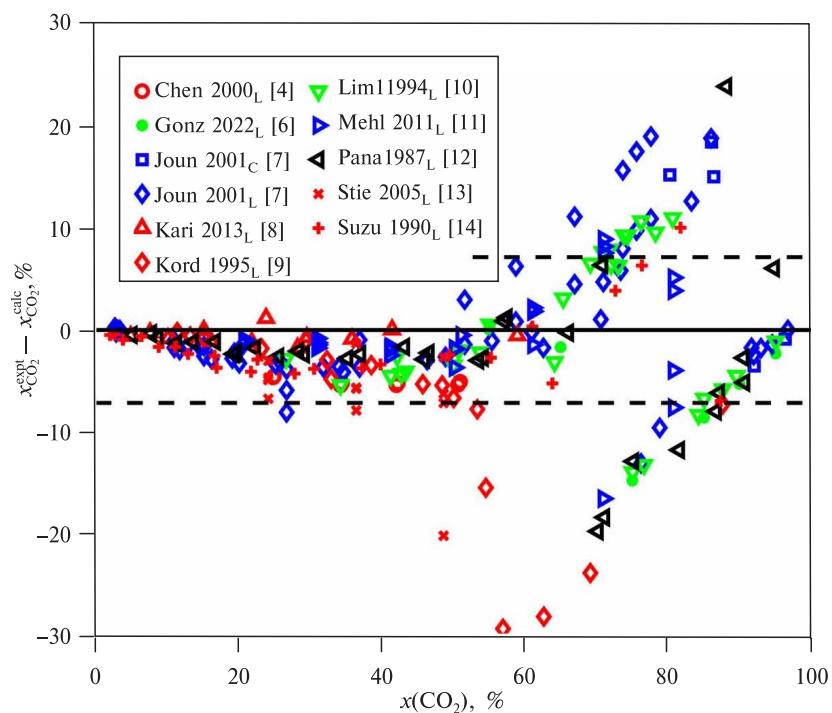


Рис. 2. Зависимость $\Delta x(\text{CO}_2) = x_{\text{CO}_2}^{\text{expt}} - x_{\text{CO}_2}^{\text{calc}}$ от $x(\text{CO}_2)$ в системе CO₂—C₂H₅ОН. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 2), сплошная линия — модель, пунктирная линия — стандартное отклонение

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

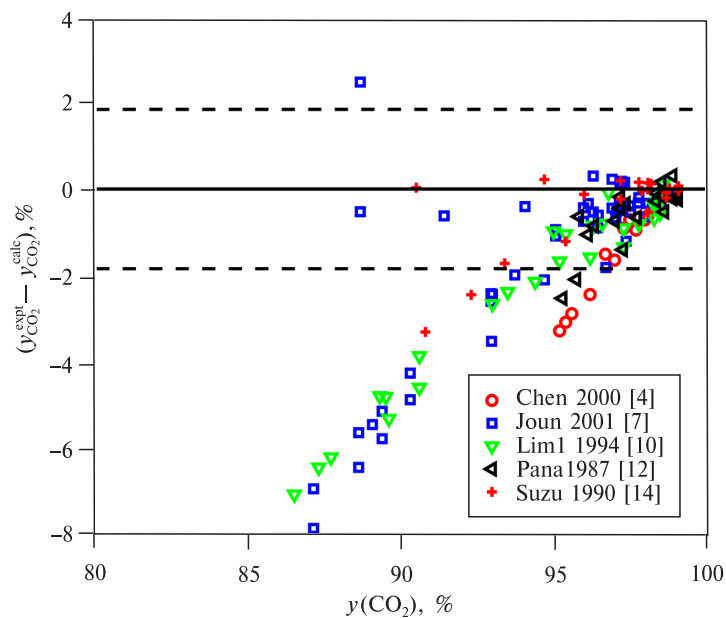


Рис. 3. Зависимость $\Delta y(\text{CO}_2) = y_{\text{CO}_2}^{\text{expt}} - y_{\text{CO}_2}^{\text{calc}}$ от $x(\text{CO}_2)$ в системе $\text{CO}_2\text{—C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 2), сплошная линия — модель, пунктирная линия — стандартное отклонение

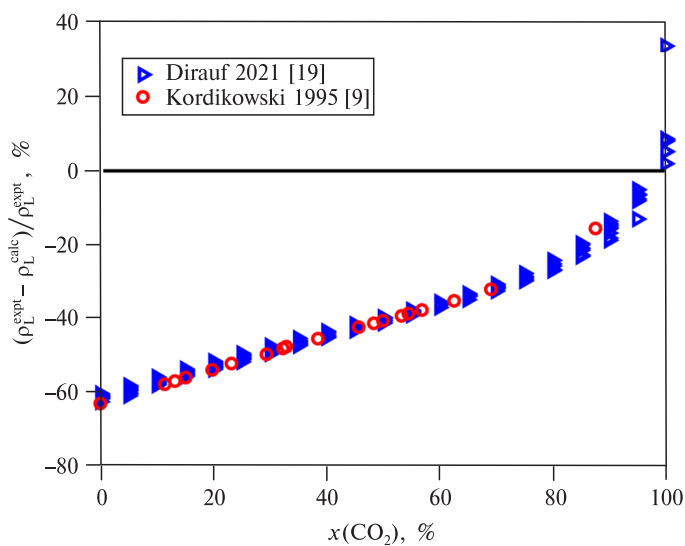


Рис. 4. Относительная погрешность аппроксимации плотности в системе $\text{CO}_2\text{—C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Маркеры — экспериментальные данные, линия — модель

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

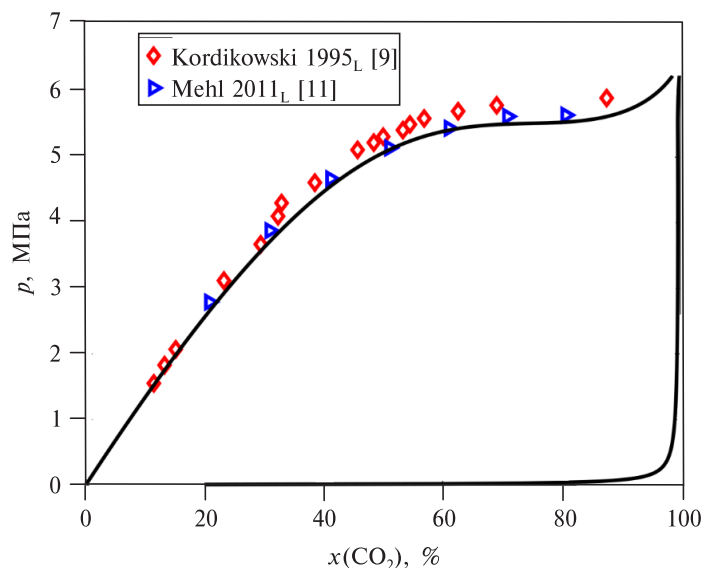


Рис. 5. p – x – y -Диаграмма системы CO_2 – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ при $T = 298$ К. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 2), линии — расчетная диаграмма

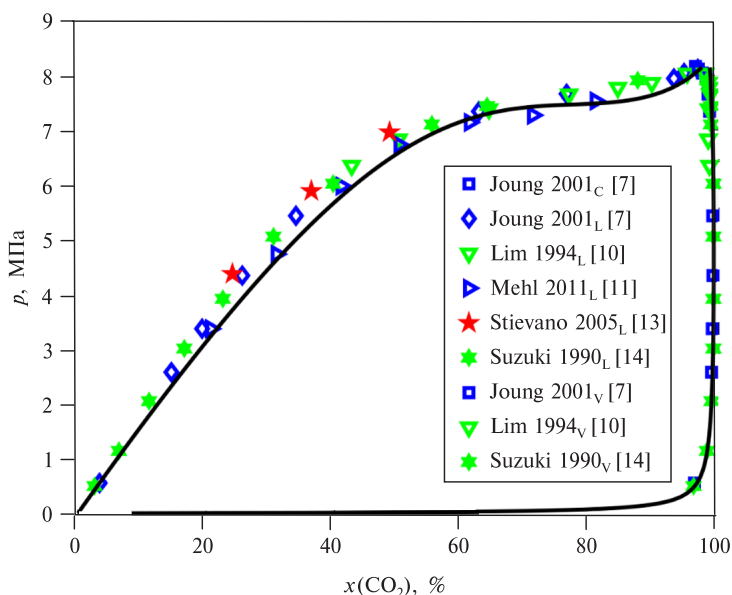


Рис. 6. p – x – y -Диаграмма системы CO_2 – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ при $T = 313$ К. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 2), линии — расчетная фазовая диаграмма

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

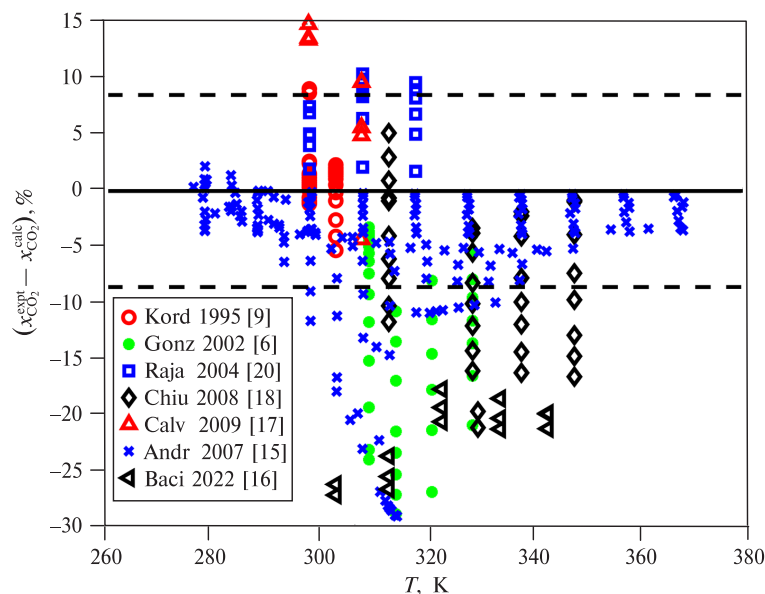


Рис. 7. Зависимость $\Delta x(\text{CO}_2) = x_{\text{CO}_2}^{\text{expt}} - x_{\text{CO}_2}^{\text{calc}}$ от температуры в системе CO_2 —DMSO. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 3), сплошная линия — модель, пунктирная линия — стандартное отклонение

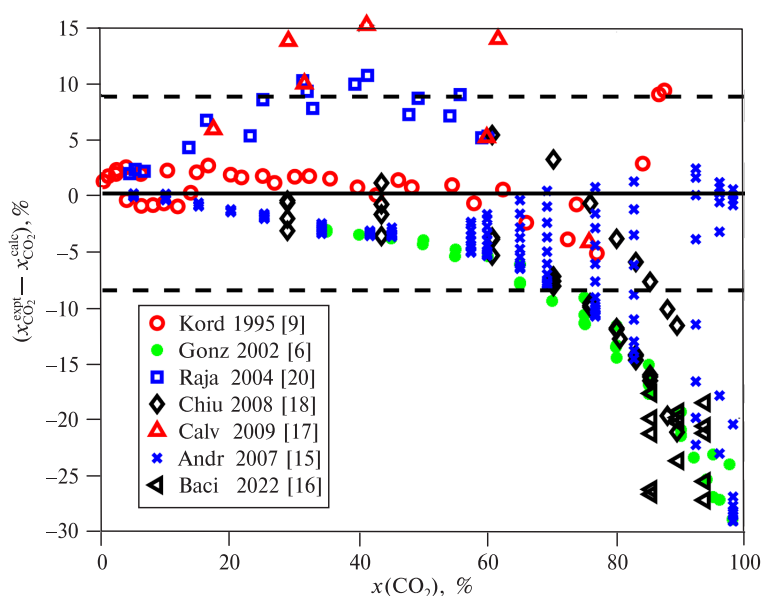


Рис. 8. Зависимость $\Delta x(\text{CO}_2) = x_{\text{CO}_2}^{\text{expt}} - x_{\text{CO}_2}^{\text{calc}}$ от $x(\text{CO}_2)$ в системе CO_2 —DMSO. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 3), сплошная линия — модель, пунктирная линия — стандартное отклонение

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренего
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

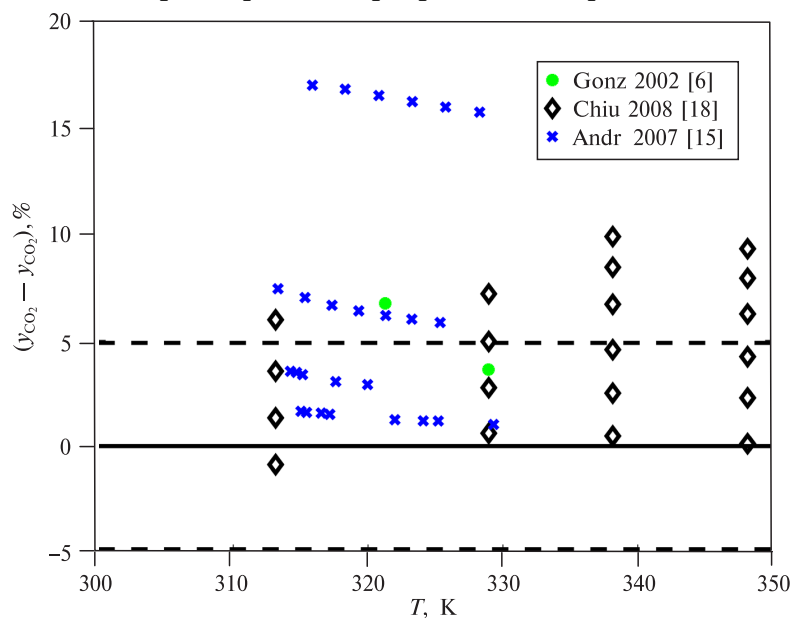


Рис. 9. Зависимость $\Delta y(\text{CO}_2) = y_{\text{CO}_2}^{\text{expt}} - y_{\text{CO}_2}^{\text{calc}}$ от температуры в системе CO_2 —DMSO. Маркеры — экспериментальные данные (табл. 3), сплошная линия — модель, пунктирная линия — стандартное отклонение

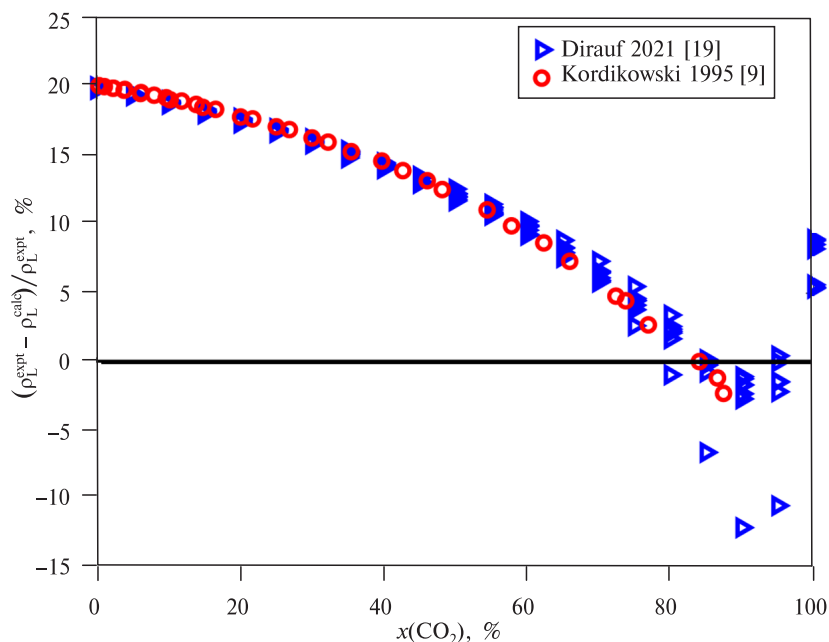


Рис. 10. Относительная погрешность аппроксимации плотности в системе CO_2 —DMSO

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

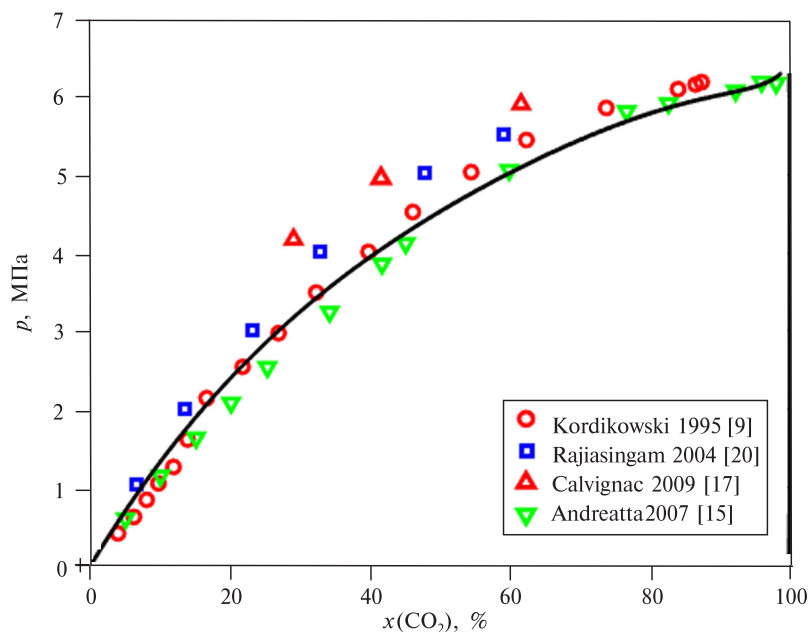


Рис. 11. p – x – y -Диаграмма системы CO_2 –DMSO при $T = 298$ К

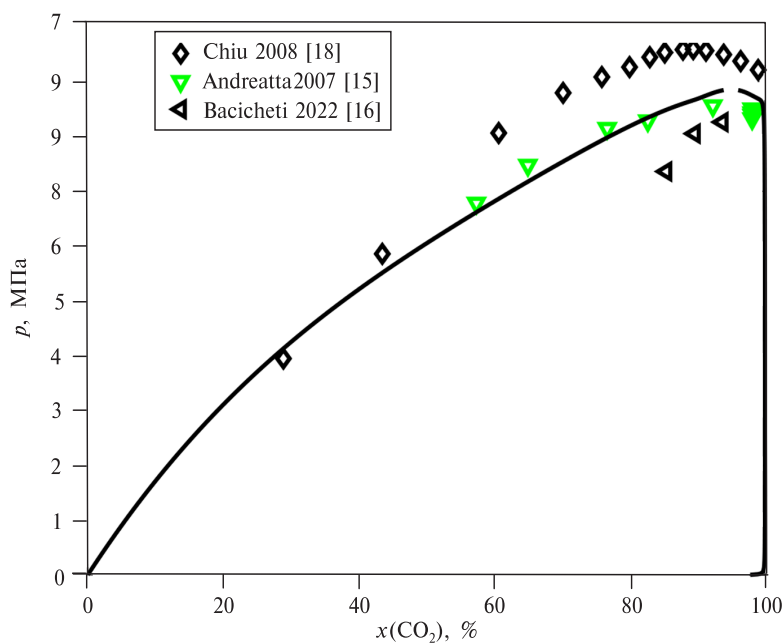


Рис. 12. p – x – y -Диаграмма системы CO_2 –DMSO при $T = 313$ К

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

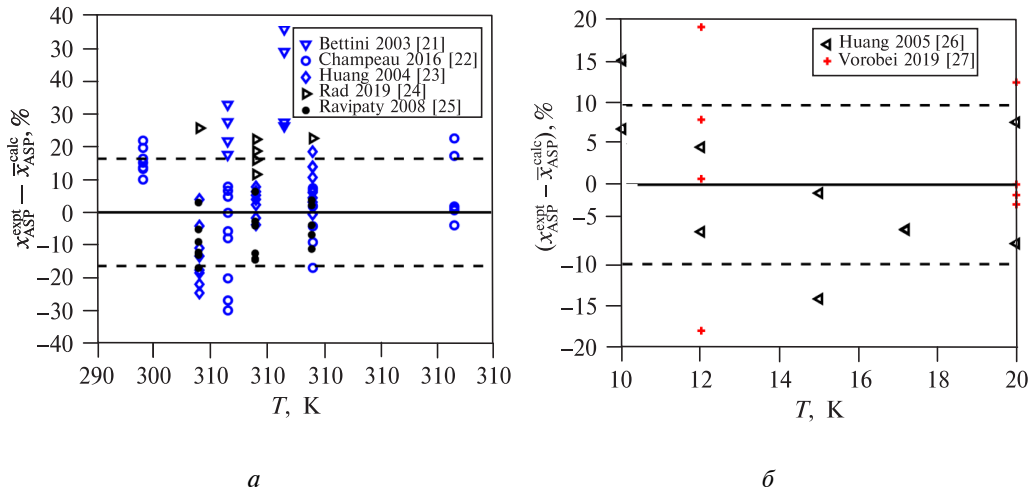


Рис. 13. Погрешности аппроксимации растворимости аспирина:
 а — в чистом CO_2 ; б — в смеси $\text{CO}_2\text{—C}_2\text{H}_5\text{OH}$ с $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 3\%$. Сплошная линия — расчет, пунктирные линии — стандартное отклонение, точки — литературные данные (табл. 4)

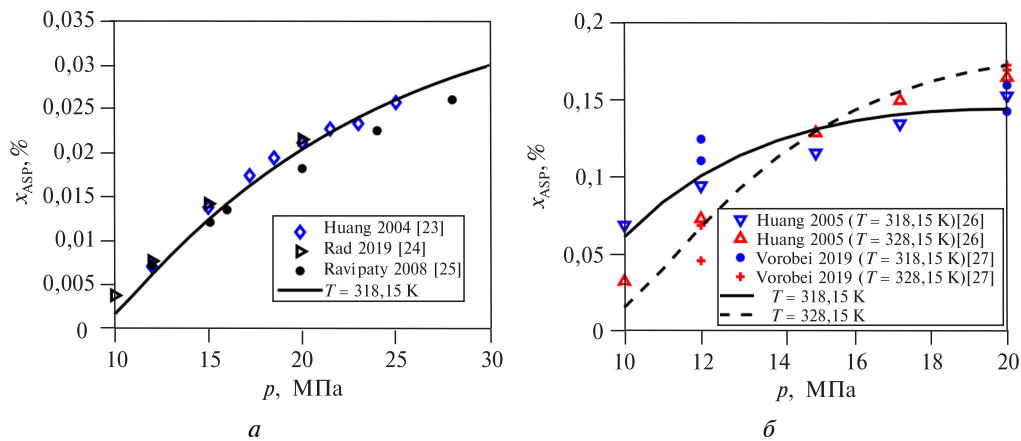


Рис. 14. Зависимость растворимости аспирина от давления при разных температурах:
 а — в чистом CO_2 (318 К); б — в смеси CO_2 и этанола с $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = \text{мас. } 3\%$ (318 и 328 К).
 Линии — расчет, точки — литературные данные (табл. 4)

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой, Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
 «Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
 твердая фаза—сверхкритический флюид»

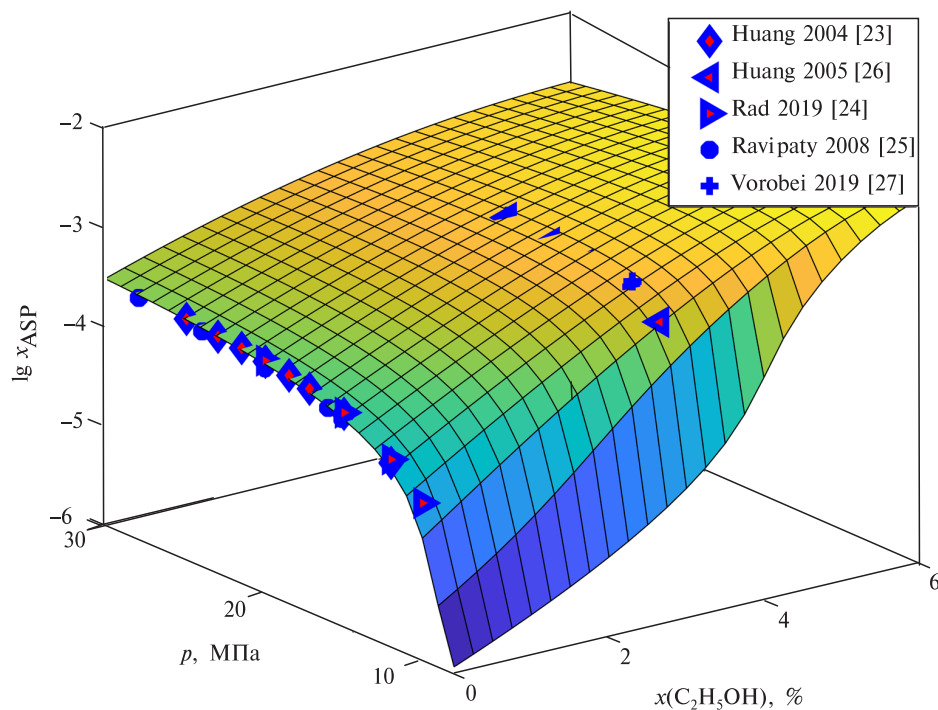


Рис. 15. Зависимость растворимости аспирина в смеси CO_2 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ от давления и мольной доли этанола при $T = 313 \text{ K}$ в полулогарифмических координатах. Поверхность — расчетная, точки — литературные данные (табл. 4)

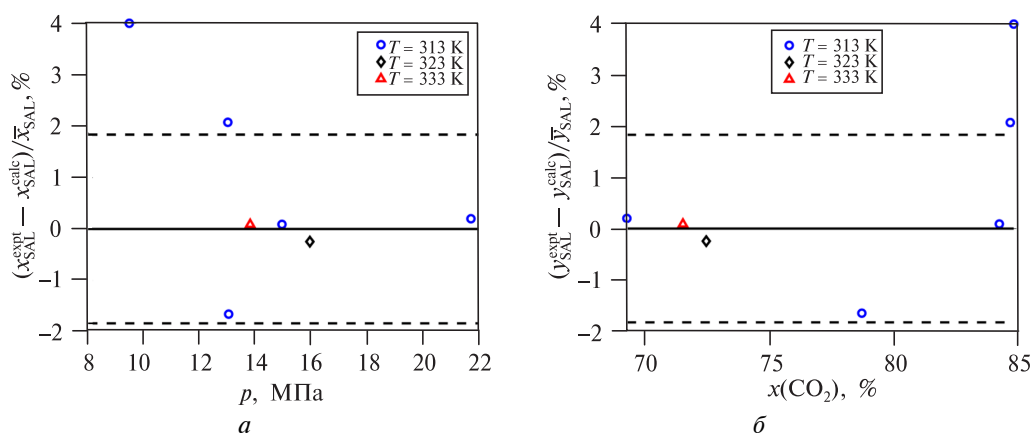


Рис. 16. Зависимость относительной погрешности аппроксимации растворимости сульфата салбутамола в смеси CO_2 —DMSO от различных условий:
 а — давления; б — мольной доли CO_2

Вкладка к статье А. Л. Воскова, А. М. Демченко, А.С. Иванова, С.П. Лоскутовой,
Н.М. Константиновой, А.М. Воробья, М.О. Костенко, О.О. Паренаго
«Некоторые методологические аспекты моделирования равновесий
твердая фаза—сверхкритический флюид»

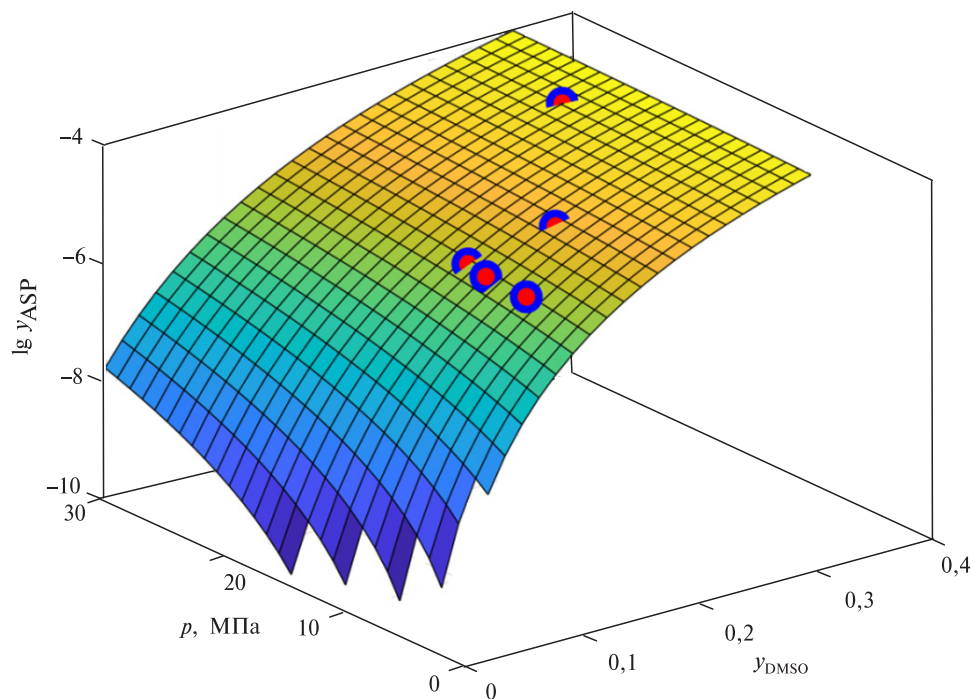


Рис. 17. Зависимость растворимости сульфата салбутамола в смеси CO_2 —DMSO от давления и мольной доли диметилсульфоксида при $T = 313 \text{ К}$ в полулогарифмических координатах. Поверхность — расчетная, точки — эксперимент (настоящая работа)

порциями не более 1 г, между добавлениями ожидали 10–15 мин для достижения равновесия. Подачу проводили до исчезновения последнего пузырька газовой фазы. После чего фиксировали давление в системе, ячейку отсоединяли от установки и регистрировали ее массу. Далее ячейку снова подсоединяли к установке и аналогичным образом подавали CO_2 до появления первых признаков выпадения в осадок сульфата сальбутамола, после чего также проводили измерение давления и массы. После проведения опыта среду из ячейки сбрасывали, ячейку тщательно промывали ацетоном и высушивали. Все эксперименты проводили не менее двух раз для проверки корректности получаемых величин. Во время проведения повторных экспериментов при приближении к точкам исчезновения газовой фазы и кристаллизации сульфата сальбутамола время между подачами CO_2 увеличивали до 30 мин для гарантии выхода системы в равновесные условия и уточнения получаемых данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования тройной системы CO_2 —DMSO—сальбутамол, SSB приведены в табл. 5. Значения P_1 и $m_1(\text{CO}_2)$ соответствуют образованию однофазной области, а P_2 и $m_2(\text{CO}_2)$ — появлению помутнения, т. е. началу выпадения сульфата сальбутамола в осадок. Если для точки $P_1 = P_2$ и $m_1(\text{CO}_2) = m_2(\text{CO}_2)$, это означает одновременное исчезновение расслаивания и появление помутнения. Для оптимизации параметров уравнения Пенга—Робинсона были использованы только точки с $P_1 \neq P_2$, так как при одновременном исчезновении расслаивания и появлении помутнения возможны завышенные значения растворимости из-за выпадения в осадок сразу значительной части сульфата сальбутамола.

В табл. 6 приведены значения параметров бинарного взаимодействия уравнения Пенга—Робинсона для всех бинарных подсистем тройных систем

Таблица 5

**Экспериментальные данные по растворимости сульфата сальбутамола
в смеси CO_2 —DMSO**

T, K	$c, \text{г/л}$	$V, \text{мл}$	$m(\text{p-ра}), \text{г}$	$m(\text{SSB}), \text{мг}$	$P_1, \text{МПа}$	$m_1(\text{CO}_2), \text{г}$	$P_2, \text{МПа}$	$m_2(\text{CO}_2), \text{г}$
313	0,1	5,0	5,53	0,500	8,63	18,43	8,3	18,43
313	0,1	5,5	6,05	0,550	8,56	18,21	13,00	18,88
313	0,1	5,7	6,29	0,570	8,54	18,16	14,94	18,98
313	0,1	5,3	5,86	0,530	8,55	18,34	9,47	18,49
313	0,25	7,0	7,71	1,750	8,55	17,46	8,55	17,46
313	0,25	7,5	8,40	1,875	8,49	17,07	13,03	17,50
313	1,0	11	12,11	11,00	8,21	14,68	21,71	15,34
323	1,0	9,4	10,33	9,400	10,32	15,42	10,32	15,42
323	1,0	9,6	10,57	9,600	10,25	15,22	15,94	15,64
333	1,5	9,3	10,24	13,95	12,49	15,04	12,49	15,04
333	1,5	9,6	10,57	14,40	12,51	14,83	13,8	14,92

Таблица 6

Оптимизированные параметры бинарного взаимодействия для уравнения
 Пенга—Робинсона

Подсистема	$10^3 \cdot k_{ij}^{(0)}$	$10^3 \cdot k_{ij}^{(1)}$	$10^3 \cdot l_{ij}^{(0)}$	$10^3 \cdot l_{ij}^{(1)}$
CO ₂ —C ₂ H ₅ OH	83,0262 ± 2,5	0	0	0
CO ₂ —DMSO	-1,84652 ± 4,8	-42,3497 ± 8,3	-146,445 ± 67	-115,391 ± 100
CO ₂ —ASP	108,313 ± 8,5	74,4297 ± 73	0	0
C ₂ H ₅ OH—ASP	-3625,57 ± 430	0	-13314,3 ± 2100	0
CO ₂ —SSB	-21,8845 ± 29	-316,931 ± 67	0	0
DMSO—SSB	-20,0647 ± 18	0	0	0

CO—C₂H₅OH—ASP и CO₂—DMSO—SSB. Для них также указаны 95 %-ные доверительные интервалы по Стьюденту, полученные линеаризацией модели в окрестностях оптимальных значений параметров. Дополнительные разряды у параметров необходимы для обеспечения воспроизводимости модели, так как из-за их коррелированности доверительные интервалы отдельных параметров не отражают формы их совместной доверительной области. Часть параметров приравнена к 0, поскольку попытки выбора ненулевых оптимальных значений не приводили к повышению точности модели, но вызывали рост доверительных интервалов коэффициентов.

Подсистема CO₂—этанол

Для описания фазовых равновесий в бинарной системе CO₂—C₂H₅OH оказалось достаточным одного параметра $k_{\text{CO}_2, \text{EtOH}}$ и $l_{\text{CO}_2, \text{EtOH}}$ (табл. 6). Для всех выборок было принято значение статистических весов $w = 1$. На рис. 2 и рис. 3 показаны отклонения экспериментальных мольных долей CO₂ от расчетных в жидкой и газовой фазах соответственно. На рис. 4 приведены относительные отклонения для плотности. И если для $x(\text{CO}_2)$ и $y(\text{CO}_2)$ наибольшие проблемы с точностью возникают в околокритической области, то для плотностей хуже всего описывается область составов, богатая этанолом. Эти проблемы характерны для кубических уравнений состояния, и их устранение требует усложнения модели. Так, для совместного описания плотности и фазовой диаграммы вводят дополнительные вклады, учитывающие ассоциацию полярного компонента (например, в модели CPA, англ. Cubic Plus Association).

Также на основе полученной модели системы CO₂—C₂H₅OH были рассчитаны изотермические сечения фазовой диаграммы при $T = 298 \text{ K}$ и $T = 313 \text{ K}$, показанные на рис. 5 и рис. 6, соответственно. Видно, что расчетные кривые удовлетворительно согласуются с экспериментом.

Подсистема углекислый газ—диметилсульфоксид

Для описания фазовых равновесий в бинарной системе CO₂—DMSO параметры бинарного взаимодействия $k_{\text{CO}_2, \text{DMSO}}$ и $l_{\text{CO}_2, \text{DMSO}}$ оптимизировали в виде линейных температурных зависимостей. При этом для всех выборок, кроме полученных в [20] и [18], использовали статистические веса $w = 1$. Для данных [18, 20]

применяли пониженный статистический вес $w = 0,5$ из-за их рассогласования с остальными данными. На рис. 7 и рис. 8 показаны отклонения экспериментальных мольных долей CO_2 от расчетных в жидкой фазе, а на рис. 9 — в газовой фазе. На рис. 10 приведены относительные отклонения для плотности, откуда следует, что, как и в случае системы CO_2 —этанол, модель согласуется с данными по фазовым равновесиям, но некорректно описывает плотность жидкой фазы. Расчетные изотермические сечения фазовой диаграммы двойной системы CO_2 —DMSO для $T = 298 \text{ K}$ и $T = 313 \text{ K}$ приведены на рис. 11 и рис. 12, соответственно.

Система углекислый газ—этиловый спирт—аспирин

Параметры бинарного взаимодействия для подсистем углекислый газ—аспирин и этанол—аспирин были оптимизированы на основе экспериментальных данных по растворимости аспирина в чистом CO_2 и в смеси CO_2 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (табл. 4). Для данных из статьи [21] статистический вес был установлен $w = 0.25$, для всех остальных выборок $w = 1$. Параметры УС Пенга—Робинсона для подсистемы CO_2 — $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ при этом не изменялись. Сводка значений параметров приведена в табл. 5. Относительная погрешность аппроксимации показана на рис. 13. Из-за большого разброса значений концентраций относительную погрешность вычисляли не как $(x^{\text{expt}} - x^{\text{calc}})/x^{\text{expt}}$, а как $(x^{\text{expt}} - x^{\text{calc}})/\bar{x}$, где \bar{x} — среднее значение экспериментальных концентраций. Значения \bar{x} рассчитывали отдельно для каждой выборки, так как на растворимость аспирина сильно влияет как температура, так и $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$. Также на рис. 14 показана зависимость растворимости аспирина от давления для некоторых температур и $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$, а на рис. 15 — ее же зависимость от давления и $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ для $T = 313 \text{ K}$. Можно видеть вполне удовлетворительное согласие модели с экспериментальными данными.

Полученная модель применима для $p < 25 \text{ МПа}$ и $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) < 6 \%$, так как при выходе за этот диапазон наблюдается падение растворимости аспирина с ростом давления и мольной доли этанола. И поскольку экспериментальные подтверждения такому необычному поведению тройной системы отсутствуют, то не следует использовать модель за пределами ее применимости. Аномальную зависимость растворимости от p и $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$ можно легко устранить, исключив параметры $l_{ij}^{(0)}$ и $l_{ij}^{(1)}$ для подсистем CO_2 —аспирин и этанол—аспирин из модели, но это приводит к ухудшению точности описания имеющихся экспериментальных данных, особенно для смесей с $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}) = 3 \%$ [26, 27].

Система углекислый газ—диметилсульфоксид—сульфат салбутамола

Параметры бинарного взаимодействия $k_{ij}^{(0)}$ и $k_{ij}^{(1)}$ для бинарных подсистем CO_2 —SSB и DMSO—SSB были оптимизированы на основе полученных в работе экспериментальных данных по растворимости сульфата салбутамола в смеси диоксида углерода и диметилсульфоксида (табл. 5). Их значения приведены в табл. 6. При этом оптимизированные ранее значения параметров модели для подсистемы CO_2 —DMSO не менялись. На рис. 16 показана точность аппроксимации экспериментальных значений растворимости при разных температурах, давлениях и составах растворителя. Можно видеть, что точность модельных расчетов сопоставима с точностью эксперимента.

На рис. 17 показана зависимость растворимости сульфата салбутамола в смеси CO_2 и DMSO при $T = 313 \text{ K}$ от давления и мольной доли DMSO. Очевидно, что растворимость сульфата салбутамола растет с повышением как давления, так и $x(\text{DMSO})$. Влияние состава смеси связано с полярностью

сульфата салбутамола, приводящей к низкой растворимости в неполярном CO₂ и ее ростом с введением полярного соразстворителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уравнение состояния Пенга—Робинсона в совокупности с правилами смешения Ван-дер-Ваальса позволяет получить адекватное описание диаграмм p — x — y для смесей CO₂ с этанолом или диметилсульфоксидом в широком интервале изменения переменных; при этом в обеих системах наблюдается существенное расхождение рассчитанных и измеренных величин вблизи критической точки.

Уравнение состояния Пенга—Робинсона плохо описывает объемные свойства (плотность—давление) бинарных смесей CO₂—C₂H₅OH и CO₂—DMSO; при этом в обоих случаях предлагаемые модели позволяют получить адекватные оценки растворимости аспирина и салбутамола в СКФ, образованных углекислым газом с добавками этанола или DMSO. Это означает, что при планировании эксперимента по определению растворимости фармпрепарата в смешанном растворителе можно, в первом приближении, использовать более простые кубические уравнения с известными параметрами, пренебрегая невысокой степенью точности описания объемных свойств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено в рамках темы «Химическая термодинамика и теоретическое материаловедение» (№ 121031300039-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kattner U.R.* // *Tecnol. Metal. Mater. Min.* 2016. Vol. 13. No 1. P. 3. DOI: 10.4322/2176-1523.1059
2. *Thomsen K., Iliuta I.M.C., Rasmussen P.* // *Chem. Eng. Sci.* 2004. V. 59. P. 3631. DOI: 10.1016/j.ces.2004.05.024
3. Pharmacopeia RF, General pharmacopoeial article. OFS.1.1.0008.15
4. *Chen H.I., Chang H.Y., Huang E.T.S., Huang T.C.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2000. Vol. 39. No 12. P. 4849. DOI: 10.1021/ie000099i.
5. *Chiu H.-Y., Lee M.-J., Lin H.-M.* // *J. Chem. Eng. Data.* 2008. Vol. 53. No 10. P. 2393. DOI: 10.1021/je800371a.
6. *Vega Gonzalez A., Tufeu R., Subra P.* // *J. Chem. Eng. Data.* 2002. Vol. 47. No 3. P. 492. DOI: 10.1021/je010202q.
7. *Joung S.N., Yoo C.W., Shin H.Y., Kim S.Y., Yoo K.P., Lee C.S., Huh W.S.* // *Fluid Phase Equilib.* 2001. Vol. 185. No 1—2. P. 219. DOI: 10.1016/S0378-3812(01)2900472-1.
8. *Kariznovi M., Nourozieh H., Abedi J.* // *J. Chem. Thermodyn.* 2013. Vol. 57. P. 408. DOI: 10.1016/j.jct.2012.10.002.
9. *Kordikowski A., Schenk A.P., Van Nielen R.M., Peters C.J.* // *J. Supercrit. Fluids.* 1995. Vol. 8. No 3. P. 205. DOI: 10.1016/0896-8446(95)90033-0.
10. *Lim J.S., Lee Y.Y., Chun H.S.* // *J. Supercrit. Fluids.* 1994. Vol. 7. No 4. P. 219. DOI: 10.1016/0896-8446(94)90009-4.
11. *Mehl A., Nascimento F.P., Falcao P.W., Pessoa F.L.P., Cardozo-Filho L.* // *J. Thermodyn.* 2011. P. 1—11. DOI: 10.1155/2011/251075.
12. *Panagiotopoulos A.Z., Reid R.C.* // *ACS Symposium Series.* 1987. P. 115. DOI: 10.1021/bk-1987-0329.ch010.
13. *Stievano M., Elvassore N.J.* // *Supercrit. Fluids.* 2005. Vol. 33. No 1. P. 7. DOI: 10.1016/j.supflu.2004.04.003.
14. *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. DOI: 10.1021/je00059a020.

15. *Andreatta A.E., Florusse L.J., Bottini S.B., Peters C.J.* // J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 42. No 1. P. 60. DOI: 10.1016/j.supflu.2006.12.015.
16. *Bacicheti J.M.O., Oliveira J.A., Barros T.V., Ferreira-Pinto L., Castillo P.F.A., Cabral V.F., Cardozo-Filho L.* // J. Solution Chem. 2022. Vol. 51. P. 1292. DOI: 10.1007/s10953-022-01196-6.
17. *Calvignac B., Rodier E., Letourneau J.-J., Fages J.* // Int. J. Chem. React. Eng. 2009. Vol. 7. No 1. ID A46. DOI: 10.2202/1542-6580.2095.
18. *Chiu H.Y., Jung R.F., Lee M.J., Lin H.M.* // J. Supercrit. Fluids. 2008. Vol. 44. No 3. P. 273. DOI: 10.1016/j.supflu.2007.09.026.
19. *Dirauf M.P., Conrad M., Braeuer A.S.* // Fluid Phase Equilib. 2021. Vol. 549. I. 113201. DOI: 10.1016/j.fluid.2021.113201.
20. *Rajasingam R., Lioe L., Pham Q.T., Lucien F.P.* // J. Supercrit. Fluids. 2004. V. 31. No 3. P. 227. DOI: 10.1016/j.supflu.2003.12.003.
21. *Bettini R., Rossi A., Lavezzini E., Frigo E., Pasquali I., Giordano F.* // J. Therm. Anal. Calorim. 2003. Vol. 73. P. 487. DOI: 10.1023/A:1025417810761.
22. *Champeau M., Jean-Michel Thomassin J.-M., Jerome C., Tassaing T.* // J. Chem. Eng. Data. 2016. Vol. 61. No 2. P. 968. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00812.
23. *Huang Z., Lu W.D., Kawi S., Chiew Y.C.* // J. Chem. Eng. Data. 2004. Vol. 49. No 5. P. 1323. DOI: 10.1021/je0499465.
24. *Behjati Rad H., Karimi Sabet J., Varaminian, F.* // Chem. Eng. Technol. 2019. Vol. 42. No 6. P. 1259. DOI: 10.1002/ceat.201900043.
25. *Ravipaty S., Koebke K., Chesney D.* // J. Chem. Eng. Data. 2008. Vol. 53. No 2. P. 415. DOI: 10.1021/je700486g.
26. *Huang Z., Chiew Y.C., Lu W.-D., Kawi S.* // Fluid Phase Equilib. 2005. Vol. 237. No 1–2. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.fluid.2005.08.004.
27. *Vorobei A.M., Pokrovskiy O.I., Ustinovich K.B., Parenago O.O., Lunin V.V.* // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 280. P. 212. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.02.056.
28. *Huang Z., Chiew Y.C., Feng M., Miao H., Li J.-J., Xu L.* // J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 43. No 2. P. 259. DOI: 10.1016/j.supflu.2007.05.011.
29. *Peng D.-Y., Robinson D.B.* // Ind. Eng. Chem. Fundam. 1976. Vol. 15. No 1. P. 59. DOI: 10.1021/i160057a011.
30. *Bond A., Boese R., Desiraju G.* // Angew. Chem., Int. Ed. Vol. 46. No 4. P. 615. DOI: 10.1002/anie.200602378.
31. *Kaduk J.A., Crowder C.E., Zhong K., Fawcett T.G., Suchomel M.R.* // Powder Diffr. 2014. Vol. 26. No 2. P. 202. DOI: 10.1017/S0885715614000232.
32. *Leger J.M., Goursolle M., Gadret M., Carpy A.* // Acta Cryst. B. 1978. Vol. 34. No 4. P. 1203. DOI: 10.1107/S056774087800521X.
33. *Perlovich G.L., Kurkov S.V., Kinchin A.N., Bauer-Brandl A.* // AAPS J. 2004. Vol. 6. ID 3. DOI: 10.1208/ps060103.
34. *Valderrama J.O., Robles P.A.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2007. Vol. 46. No 4. P. 1338. DOI: 10.1021/ie0603058.
35. *Valderrama J.O., Sanga W.W., Lazzus J.A.* // Ind. Eng. Chem. Res. 2008. Vol. 47. No 4. P. 1318. DOI: 10.1021/ie071055d.
36. *Ambrose D., Walton J.* // Pure & Appl. Chem. 1989. Vol. 61. No 8. P. 1395. DOI: 10.1351/pac198961081395.

SOME METHODOLOGICAL ASPECTS OF SOLID PHASE — SUPERCRITICAL FLUID EQUILIBRIA MODELING

A.L. Voskov — Department of Chemistry of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9211-5563. E-mail: alvoskov@gmail.com (*for correspondtnce*)

A.M. Demchenko — Department of Materials Science of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: demchenko345@gmail.com

A.S. Ivanov — Department of Chemistry of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: ivanovas.chem@mail.ru

S.P. Loskutova — Department of Chemistry of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: loskutovaxsp@gmail.com

N.M. Konstantinova — Department of Chemistry of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: nataliamkonstantinova@gmail.com

A.M. Vorobei — Lomonosov Moscow State University, department of Materials Science, Moscow, Russia. E-mail: vorobei@supercritical.ru

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

O.O. Parenago — Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of Russian Academy of Science, Moscow; Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4329-3662. E-mail: oparenago@scf-tp.ru

Thermodynamic modeling of pharmaceutical drugs solubility in supercritical fluids is necessary of optimization of extraction, purification, micronization and other processes. The CO₂-ethanol-aspirin and CO₂-dimethylsulfoxide (DMSO)—salbutamol sulfate ternary systems were used to show possibility of application of simplified models based on Peng—Robinson cubic equation of state. They were used for description of phase equilibria in the CO₂-ethanol binary subsystem at $p=0.1-12$ MPa and $T=290-345$ K and in the CO₂-DMSO binary subsystem at $p=0.5-18$ MPa and $T=275-350$ K. In the case of ternary systems, the data on the pharmaceuticals solubility in the mixed solvents were successfully approximated. Existing data at $p=7.5-35$ MPa, $T=298-328$ K, $x(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})=0$ and 3 mol. % were used for aspirin. Salbutamol sulfate solubility in the CO₂-DMSO mixture was measured in this work at $p=8.6-21.7$ MPa and $T=313-323$ K by means of visual method in the thermostatic cell of constant volume. Although the obtained models describe phase equilibria, they disagree with fluid density data, especially for composition that are rich with polar components. Nevertheless, it doesn't cause problems with usage of cubic equations of state for description of pharmaceuticals solubility in the fluid-based systems.

Key words: thermodynamic modelling, Peng-Robinson and CPA (Cubic Plus Association) equation of state, acetylsalicylic acid, salbutamol sulfate, ethanol, dimethylsulfoxide.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by the 'Chemical Thermodynamics and Theoretical Materials Science' program (No 121031300039-1) by Government of the Russian Federation.
