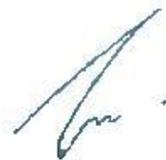


На правах рукописи

ГИЛЬМУТДИНОВ ИЛЬНУР ИЛЬСУРОВИЧ



ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ И МОДИФИКАЦИИ
МИКРОННЫХ И НАНОРАЗМЕРНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
В ПРОЦЕССАХ РАСШИРЕНИЯ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ И
ГАЗОНАСЫЩЕННЫХ РАСТВОРОВ

01.04.14 - Теплофизика и теоретическая теплотехника

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Казань - 2013

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанском национальном исследовательском технологическом университете», на кафедре «Теоретические основы теплотехники»

Научный руководитель: доктор технических наук,
профессор **Сабирзянов Айдар Назимович**

Официальные оппоненты: **Кашапов Наиль Фаикович**
доктор технических наук, профессор,
Федеральное государственное автономное
учреждение высшего профессионального образования
«Казанский (Приволжский) федеральный
университет», зав. кафедрой «Техническая физика и
энергетика»

Тонконог Владимир Григорьевич
кандидат технических наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «КНИТУ-КАИ»,
доцент кафедры «Теоретические основы
теплотехники»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт проблем лазерных и
информационных технологий Российской академии
наук (ИПЛИТ РАН), г. Троицк

Защита состоится «05» декабря 2013 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.082.02 при ФГБОУ ВПО «Казанский государственный энергетический университет» по адресу: 420066, г. Казань, ул. Красносельская, д. 51, зал заседаний диссертационного совета (Д-225).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Казанский государственный энергетический университет».

Автореферат разослан «01» ноября 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.082.02
кандидат химических наук, профессор



Э.Р. Зверева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Актуальность темы диссертации определяется ограниченным объемом надежных экспериментальных данных по получению наноразмерных и наноструктурированных композитных частиц в процессах расширения сверхкритических и газонасыщенных растворов, а также отсутствием единого математического описания зародышеобразования и роста частиц в канале и свободной струе, в том числе, в окрестности диска Маха в процессе быстрого расширения сверхкритических флюидных (СКФ) растворов. Также необходимо наличие надежных экспериментальных данных и методов математического описания растворимости веществ в СКФ и СКФ в полимерах. Для исследования состава наноструктурированных композитных частиц требуется разработка методики структурного и количественного анализа.

Работа выполнялась в ФГБОУ ВПО «КНИТУ» в рамках федерально-целевой программы «Исследование и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» по государственному контракту №16.552.11.7060 и «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы» номер соглашения 14.В37.21.0944». При поддержке РФФИ (проект 12-08-31176 мол_а).

Цель и задачи исследований. Целью диссертационной работы является экспериментальное и теоретическое исследование процессов структурообразования и модификации микронных и наноразмерных фармацевтических субстанций в процессах расширения сверхкритических и газонасыщенных растворов. Для решения поставленной цели решаются следующие задачи:

- 1) создание экспериментальной установки для исследования растворимости веществ проточным методом, в широком интервале температур и давлений;
- 2) экспериментальное и теоретическое исследование растворимости ибупрофена и метилпарабена в сверхкритическом диоксиде углерода и диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000. Определение эмпирических параметров бинарного межмолекулярного взаимодействия.
- 3) модернизация экспериментальной установки RESS-100 фирмы Thar для исследования процессов зародышеобразования и роста частиц в свободной струе в процессе быстрого расширения сверхкритических растворов (метод RESS) и для исследования процесса быстрого расширения сверхкритических растворов в водную среду (метод RESAS), при различной геометрии канала расширения и в широком интервале температур и давлений;

- 4) экспериментальное и теоретическое исследование процессов зародышеобразования и роста частиц на всем протяжении свободной струи и окрестности диска Маха. Получение численного решения задачи единой модели процесса зародышеобразования и роста частиц в процессе расширения СКФ потока в канале с постоянным сечением и свободной струе.;
- 5) экспериментальное и теоретическое исследование влияния температуры и давления системы, а также геометрии канала расширения на дисперсность, средний размер и морфологию получаемых наночастиц ибупрофена и метилпарабена методом RESAS;
- 6) создание экспериментальной установки для реализации процесса получения композиционных частиц из газонасыщенных растворов (метод PGSS) в широком интервале температур и давлений;
- 7) экспериментальное исследование влияния режимных параметров процесса PGSS на средний размер, дисперсность, морфологию, состав и структуру получаемых композиционных частиц ибупрофен/полиэтиленгликоль 4000, метилпарабен/полиэтиленгликоль 4000;
- 8) разработка методики для определения количественного состава и структуры композиционных наноструктурированных материалов.

Научная новизна работы.

Научная новизна основных положений диссертации заключается в следующем:

1. Новые результаты экспериментального исследования растворимости метилпарабена и ибупрофена в сверхкритическом CO_2 и сверхкритического CO_2 в полиэтиленгликоле 4000.
2. Получены эмпирические параметры бинарного межмолекулярного взаимодействия для систем ибупрофен-сверхкритический CO_2 , метилпарабен-сверхкритический CO_2 и сверхкритический CO_2 -полиэтиленгликоль 4000.
3. Новые экспериментальные результаты по диспергированию ибупрофена и метилпарабена методами RESS и RESAS.
4. Получено численное решение задачи единой модели зародышеобразования и роста частиц в приближении капельной теории в процессе расширения стационарного, двухмерного, вязкого, осесимметричного, и сжимаемого потока «сверхкритический диоксид углерода- ибупрофен» в канале с постоянным сечением и свободной струе в процессе RESS.
5. Получены наноструктурированные композитные частицы со встроенными молекулами ибупрофена и метилпарабена в монокристаллы полиэтиленгликоля 4000 в процессе с гетерогенного осаждения полиэтиленгликоля 4000 на стабильных наночастицах ибупрофена и метилпарабена методом PGSS.

Практическая значимость и результаты работы.

1. На основе новых экспериментальных результатов по растворимости фармацевтических субстанций в сверхкритическом CO₂ и растворимости диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000 в диапазоне температур 313-333 К и давлений 10-35 МПа можно составить материальные и энергетические балансы промышленных технологических процессов.

2. На основе экспериментальных исследований процесса RESAS выявлены наилучшие режимные параметры для наиболее эффективного измельчения ибупрофена (температура насыщения 120 °С, давление в системе 25 МПа, температура предрасширения 70 °С, канал с соотношением 800\80 мкм) и метилпарабена (температура насыщения 50 °С, давление в системе 25 МПа, температура предрасширения 70 °С, канал с соотношением 800/50).

3. Получены наноструктурированные кристаллы ибупрофена/полиэтиленгликоля 4000 и метилпарабена/полиэтиленгликоля 4000 в широком интервале термодинамических параметров. Разработана методика, которая может быть использована для широкого класса прикладных задач.

4. Получены исходные данные на проектирование сверхкритических флюидных RESS и PGSS технологий, промышленного оборудования, а также для проведения бизнес-планирования.

Достоверность и обоснованность полученных экспериментальных данных в работе подтверждается применением действующих аттестованных методик и государственных стандартов, а также использованием аттестованных средств измерений с высоким классом точности, прошедших периодическую поверку.

Личный вклад автора в работу. Автором созданы и модернизированы экспериментальные установки в соответствии с целями и задачами исследования; проведены экспериментальные исследования, теоретически описаны результаты эксперимента.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались на конференциях: г. Казань, 2010 г. «Интенсификация тепло- и массообменных процессов в химической технологии»; Байкал, 2011 г. «Сверхкритические флюиды (СКФ) фундаментальные основы, технологии, инновации»; 10-ом международном симпозиуме по СКФ (Сан-Франциско, США 2012); на 10-ой конференции по сверхкритическим флюидам и их применению (Салерно, Италия 2013);

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 8 в журналах из перечня ВАК и 4 тезисов докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 163 страницах, содержит 66 рисунка, 19 таблицы и состоит из введения, 4 глав, выводов и рекомендаций, списка литературы из 158 источника отечественных и зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту. На защиту выносятся:

- 1) Методика и результаты экспериментальных и теоретических исследований растворимости ибупрофена и метилпарабена в сверхкритическом CO_2 в диапазоне температур 35-60 °С и давлений 10-35 МПа; диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000 в диапазоне температур 40-60 °С и давлений 10-35 МПа.
- 2) Методика и результаты экспериментального и теоретического исследования зародышеобразования и роста частиц в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора диоксид углерода- ибупрофена в атмосферу.
- 3) Результаты экспериментальных исследований процесса быстрого расширения метилпарабена и ибупрофена в водную среду, устанавливающих влияние режимных параметров на дисперсность и средний размер частиц ибупрофена и метилпарабена в диапазоне давлений от 10 до 35 МПа, диапазоне температур от 40 до 120 °С, с отношением длины канала на диаметр отверстия канала (L/D): 800/50; 800/65; 800/75; 800/80 мкм
- 4) Методика и новые экспериментальные результаты по исследованию процесса получения композиционных частиц ибупрофен/полиэтиленгликоль 4000 и метилпарабен/полиэтиленгликоль 4000 из газонасыщенных растворов методом PGSS.
- 5) Методика и результаты исследования состава и структуры композиционных частиц ибупрофен/полиэтиленгликоль 4000, полученных методом PGSS.
- 6) Результаты математического моделирования: ибупрофена и метилпарабена в сверхкритическом CO_2 ; растворимости сверхкритического CO_2 в полиэтиленгликоле 4000; процессов зародышеобразования и роста частиц фармацевтических субстанций в канале и свободной струе СКФ растворов в процессе RESS.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы и сформулированы цель и задачи исследования

В первой главе проведено сравнение традиционных и СКФ методов измельчения и получения композиционных частиц. Показаны ограничения и недостатки традиционных методов. Обоснован выбор объектов исследования. Проведен сравнительный обзор экспериментальных и теоретических методов исследования растворимости и методов математического описания процессов зародышеобразования и роста композиционных частиц.

Во второй главе описаны экспериментальные установки, методики проведения опытов, проведена оценка погрешности измерений. Приведены результаты пробных измерений.

В настоящей работе для исследования растворимости создана экспериментальная установка (рис.1), позволяющая проводить измерение растворимости проточным методом в диапазоне давлений 6 - 40 МПа и температур 293 – 573 К.

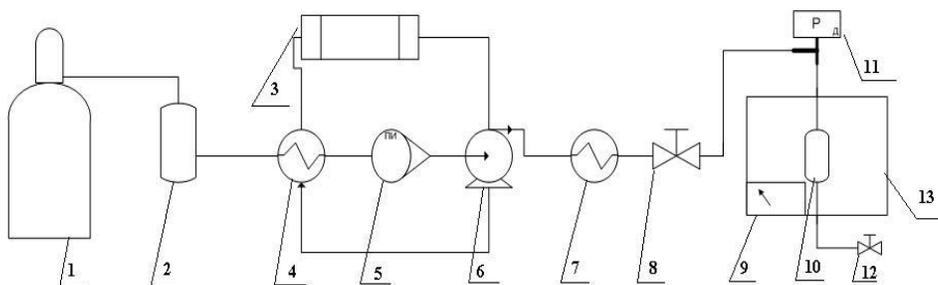


Рис.1 : Схема экспериментальной установки: 1 – баллон с CO₂, 2 – фильтр-осушитель, 3 – термостат, 4 - теплообменник охлаждения, 5 – расходомер, 6 - насос, 7 – электронагреватель, 8 – вентиль, 9 – блок для управления температурой и давлением в системе, 10 – экстракционная ячейка, 11 – манометр, 12 - дроссельный вентиль, 13 - воздушный термостат нагреватель

Для исследования процессов зародышеобразования и роста частиц в свободной струе, а также получения наночастиц метилпарабена и ибупрофена модернизирована экспериментальная установка RESS-100 (рис. 2) фирмы Thar Tehnologies Inc. (США)

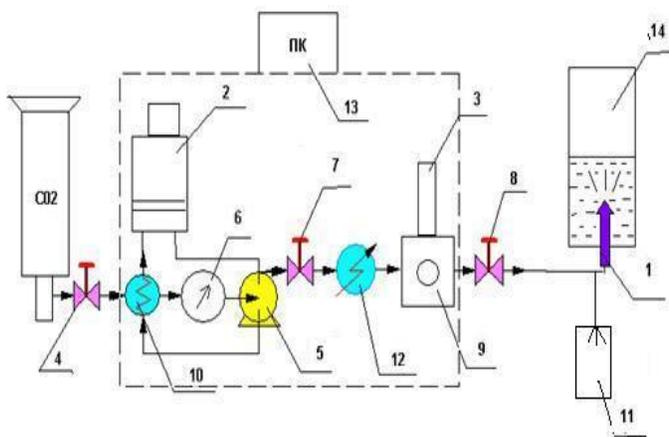


Рис.2: схема модернизированной экспериментальной установки RESS100: 1- устройство расширения; 2-термостат; 3- мешалка; 7,8,4-вентиль; 5-насос высокого давления; 6- расходомер; 9-насытитель; 12- электронагреватель; 11-камера расширения в атмосферные условия; 13 – персональный компьютер (ПК). 14-камера расширения в жидкую среду.

Основные характеристики установки: рабочее давление в диапазоне 6 - 60 МПа; номинальный массовый расход сверхкритического растворителя 50 г/мин; рабочая температура в диапазоне 20 - 120 °С.

Разработана оригинальная методика экспериментального исследования процесса зародышеобразования и роста частиц на всем протяжении свободной струи, включая окрестность диска Маха.

Для получения наноструктурированных композиционных частиц из газонасыщенных материалов создана экспериментальная установка реализующая метод PGSS (рис. 3)

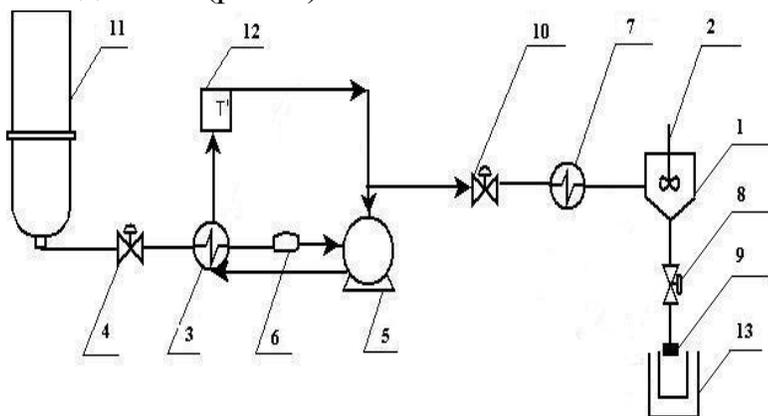


Рис. 3: Экспериментальная установка для получения композиционных частиц методом PGSS: 1-насытитель с конусообразным дном; 2-магнитная мешалка; 3-теплообменник охладитель; 4,10,8-вентили; 5-насос; 6-расходомер; 9-устройство расширения; 10-электронагреватель; 11-баллон CO₂; 12- термостат; 13- камера расширения

Принципиальным отличием установки для реализации PGSS процесса от RESS установки является оригинальный насытитель с конусообразным дном и схемой подачи и отвода исходных компонентов и газонасыщенного раствора.

В третьей главе проведен анализ новых экспериментальных результатов исследований растворимости, процессов диспергирования, зародышеобразования и получения композиционных частиц. Выявлены влияния температуры, давления и геометрии канала расширения на дисперсность, средний размер, состав и структуру частиц.

На рис. 4 представлены результаты исследования растворимости ибупрофена и метилпарабена в сверхкритическом CO₂ на изотерме T=308 K в диапазоне давлений от 10 до 30 МПа. Выявлено, что растворимость ибупрофена на порядок превышает растворимость метилпарабена. Это связано с тем, что, метилпарабен имеет дипольный момент 2,9D, а ибупрофен 1,91 D, к тому же они являются слабополярными веществами. Большая растворимость ибупрофена обусловлена меньшим дипольным моментом.

Исследования растворимости сверхкритического диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000 в диапазоне температур 313-333 K и давлений 10-35 МПа представлены на рис. 5.

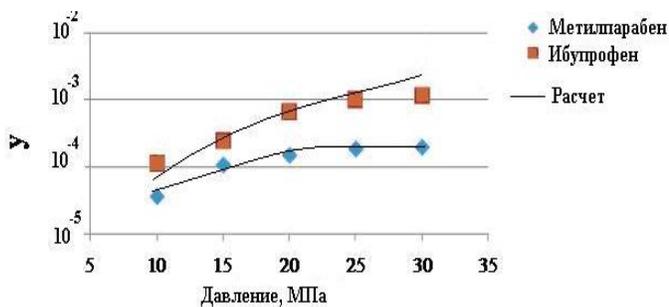


Рис. 4: Зависимость растворимости фармацевтических препаратов в сверхкритическом CO₂ от давления.

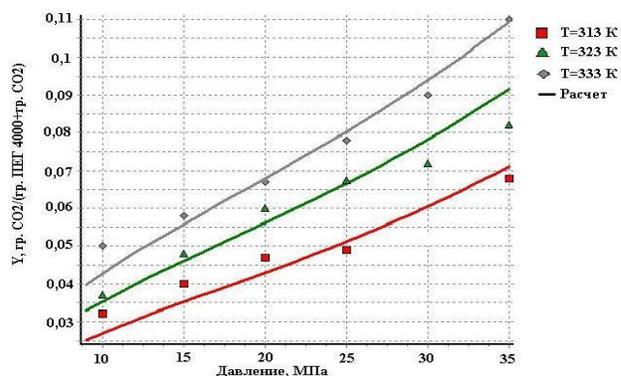


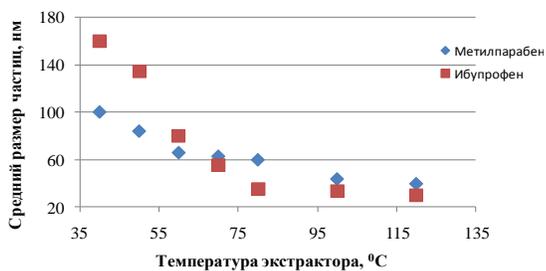
Рис.5: Растворимость СК CO₂ в ПЭГ 4000

Увеличение растворимости сверхкритического CO₂ с повышением термодинамических параметров объясняется тем, что с повышением температуры и давления плотность сверхкритического диоксида углерода растет и, следовательно, его проникающая способность тоже увеличивается.

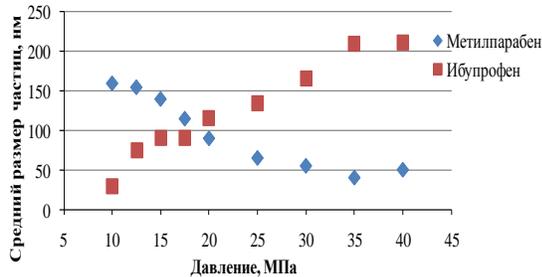
Результаты исследования роста частиц в процессе расширения ибупрофена в процессе диспергирования методом RESS представлены на рис.9. Исследование проводилось при T_{нас}=50 °C, P=25 МПа, T_{ур}=70 °C и d_{к.р.}=300 мкм.

Как видно из рис. 9 с увеличением дистанции от 0 до 95мм при давлении 25 МПа и диаметре канала расширения 300 мкм наблюдается увеличение среднего размера частиц ибупрофена. В ходе расширения растворенное вещество конденсируется на зародышах и образует субмикронные и наночастицы. После выхода из расширительного устройства поток флюида встречается с диском Маха, где разрушаются кластеры и некоторые частицы, образовавшиеся в результате коагуляции. В свободной струе, из-за более низких скоростей начинает преобладать процесс коагуляции, а процесс образования критических зародышей сводится к минимуму.

Опыты по диспергированию метилпарабена и ибупрофена в водную среду методом RESAS проводились в диапазоне температур 40-120 °C, давлений 10-40 МПа и температур устройства расширения 60-120 °C. Результаты и параметры проведения эксперимента представлены на рис. 6(а,б,в,г).



а)



б)

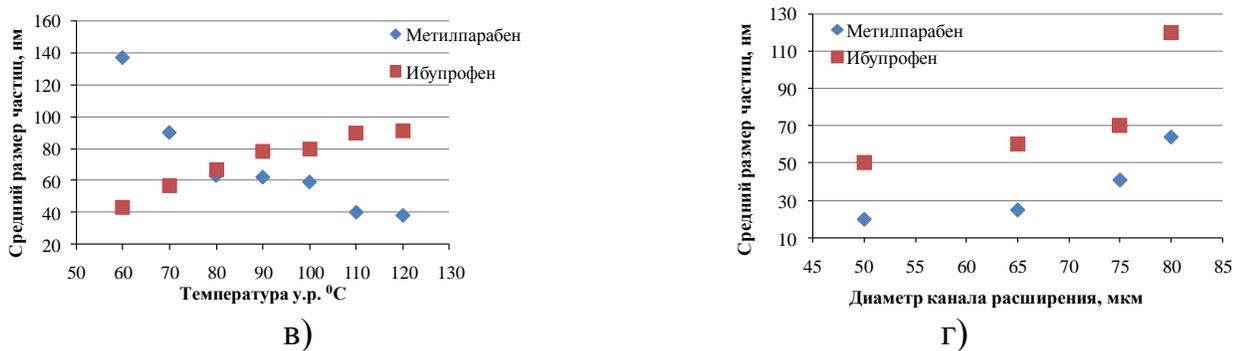
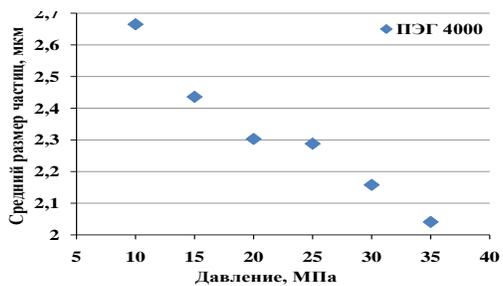


Рис. 6: Зависимости среднего размера частиц ибупрофена и метилпарабена: (а) от температуры в системе при $P=25\text{МПа}$, $T_{к.р.}=70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $L/D=800/80$; (б) давления в системе при $T_{сис.}=50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{к.р.}=70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $L/D=800/80$; (в) от температуры устройства расширения при параметрах: $T_{сис.}=50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P=25\text{ МПа}$ и $L/D=800/80$; (г) от диаметра устройства расширения при параметрах: $T_{сис.}=50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{у.р.}=70\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P=25\text{ МПа}$

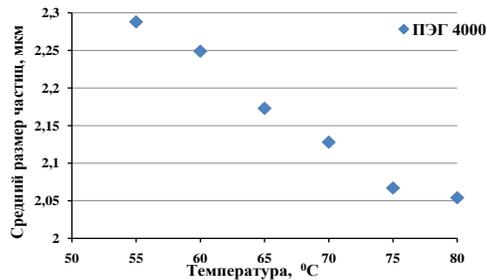
Увеличение перенасыщения приводит к снижению критического размера ядра и, следовательно, размер частиц уменьшается. С увеличением давления уменьшается средний размер частиц метилпарабена. Результаты получения наноразмерных частиц ибупрофена показали противоположные зависимости в результате того, что растворимость ибупрофена в сверхкритическом CO_2 на порядок превышает растворимость метилпарабена. Следовательно, раствор становится насыщенным уже при небольших параметрах процесса и в дальнейшем это приводит к коагуляции между частицами, что приводит к возрастанию размера частиц. Увеличение температуры устройства расширения приводит к противоположным результатам. Когда насыщенный сверхкритический раствор нагревается перед расширением, в капиллярах, получается ненасыщенный раствор, это способствует к меньшей степени пересыщения и, следовательно, приводит к большему размеру частиц ибупрофена. В то же время, ненасыщенный раствор предотвращает образование частиц в пределах канала и позволяет уменьшить зародышеобразование и время роста частиц. Это объясняет уменьшение размера частиц метилпарабена с увеличением температуры предварительного расширения.

Опыты по диспергированию методом PGSS проводились с ПЭГ 4000. Эксперименты проводились при различных давлениях и температурах насыщения с температурой канала расширения $T_{к.р.}=70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и диаметром канала расширения $d_{к.р.}=300\text{ мкм}$. Экспериментальные результаты показаны на рис. 7(а,б).

С увеличением давления и температуры повышается насыщение раствора и, соответственно, увеличивается количество частиц более мелкого размера.



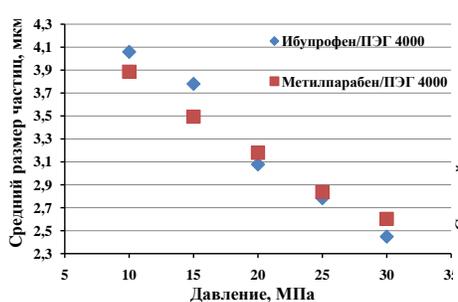
а)



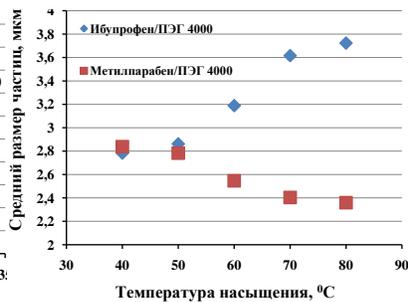
б)

Рис. 7 : Зависимость среднего размера частиц ПЭГ 4000 (метод PGSS): (а) от давления в системе; (б) от температуры в системе

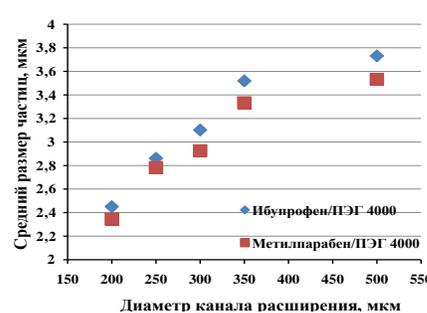
На рис. 8 (а,б,в) представлены результаты исследования получения композиционных частиц ибупрофен/ПЭГ 4000 и метилпарабен/ПЭГ 4000 из газонасыщенных растворов. Опыты были проведены в диапазоне давлений 10-30 МПа, температур 40-80 °С и с соотношением длины канала расширения к диаметру канала (L/D):1000/200 мкм, 1000/250 мкм, 1000/300 мкм, 1000/350 мкм, 1000/500 мкм.



а)



б)



в)

Рис. 8 : Зависимости средних размеров композиционных частиц: (а) от давления в системе; (б) от температуры насыщения; (в) от диаметра канала расширения

В процессе PGSS полиэтиленгликоль 4000 осаждается за счет переохлаждения раствора при дросселировании сверхкритического диоксида углерода. Как следствие, увеличивается значение перенасыщения, а это приводит к уменьшению среднего размера частиц с увеличением давления.

Средний размер частиц чистого ПЭГ 4000 уменьшается с увеличением температуры при данных давлениях. Учитывая концентрацию фармацевтической субстанции относительно ПЭГ 4000 можно сделать важный вывод: ПЭГ 4000 преимущественно осаждается на наночастицах ибупрофена и метилпарабена, нежели на гомогенно образованных частицах ПЭГ 4000. В экспериментах диспергирования ибупрофена и метилпарабена методом RESAS в канале и до диска Маха были получены частицы наноразмеров. Отсюда следует, что частицы ибупрофена и метилпарабена, на которых гетерогенно осаждается ПЭГ 4000, являются наноразмерными.

Результаты ДСК анализа показывают, что композиционная частица имеет два пика температуры плавления, смещенные в сторону более низких температур относительно температур плавления чистых компонентов. Для интерпретации смещения температуры плавления исследована структура композиционных частиц методом рентгенографического фазового анализа. Установлено, что композиционные частицы имеют пики с меньшей интенсивностью, в отличие от чистых компонентов. Это говорит о том, что происходит встраивание отдельных молекул ибупрофена в монокристаллы полиэтиленгликоля 4000. Это и объясняет изменение температуры плавления композиционного материала относительно чистых компонентов.

Увеличение концентрации ибупрофена в композите объясняется увеличением растворимости ибупрофена в сверхкритическом CO₂ с увеличением давления при данной температуре. Так как ибупрофен осаждается за счет перенасыщения раствора.

В четвертой главе описаны математические модели растворимости фармацевтических субстанций в сверхкритических флюидах, сверхкритических флюидов в полимере, а также процессов зародышеобразования и роста частиц в канале и свободной струе.

Для расчета мольной доли растворенного твердого вещества в сверхкритическом CO₂ применяется уравнение:

$$y_i = \frac{P_i^S}{P\Phi_i} \exp\left(V_i^S \frac{P}{RT}\right), \quad (1)$$

где P_i^S – давление насыщенных паров растворенного вещества при заданной температуре, Φ_i – летучесть, V_i^S – мольный объем растворенного вещества.

Применяя уравнение состояния Пенга – Робинсона, можно рассчитать коэффициент летучести растворенного вещества.

Для описание растворимости сверхкритического диоксида углерода в ПЭГ 4000 применяется уравнение состояния Санчеса-Лякомба.

Скорость образования критических зародышей рассчитывается из уравнения:

$$I = 2N_2 \frac{Py_2}{\sqrt{2\pi m_2 L^{-1} kT}} \sqrt{\frac{\sigma_2^s}{kT}} \exp\left\{-\frac{16\pi}{3} \left(\frac{\sigma_2^s}{kT}\right)^3 \left[\frac{1}{Ln S - Ky_2^{eq}}\right]^2\right\}, \quad (2)$$

где m_2 – молярная масса вещества; y_2 – фактическая мольная доля растворенного ибупрофена, метилпарабена во флюидной фазе; N_2 – концентрация ибупрофена и метилпарабена растворившегося во флюидной фазе; v_2^S – молярный объем вещества в твердой фазе ($v_2^S = m_2 / \rho_3 L$; L – число Авогадро; ρ_3 – плотность вещества в конденсированном состоянии); y_2^{eq} – равновесная молярная доля растворенного ибупрофена, метилпарабена во флюидной фазе; S – величина

перенасыщения ($S = y_2 / y_2^{eq}$); K – коэффициент кристаллизации; k – константа Больцмана; σ - поверхностное натяжение на границе флюид – фармацевтическая субстанция.

Для определения конденсации одиночной молекулы на g - мерной сферической частице предлагается уравнение:

$$F(g) = \left(8\pi^2 g v_2^s \right)^{1/3} D (N_2 - N_2^{eq}) \left(\frac{1 + Kn}{1 + 1.71Kn + 1.333Kn^2} \right) * \Lambda, \quad (3)$$

где $N_2^{eq}(g)$ – равновесная концентрация на поверхности сферической g -мерной частицы, g – количество молекул в одной частице, Λ – параметр корреляционного параметр функции конденсации, характеризующий кинетику роста частиц .

Радиус критических ядер находится по уравнению:

$$r^* = 2 \left[\frac{\sigma v_2^s}{kT} \right] \left[\frac{1}{\ln S - K y_2^{eq}} \right] \quad (4); \quad D_p = \frac{\sum_i^n D_i N_i}{\sum_i^n N_i} \quad (5)$$

где, D_p - диаметр частиц, N_i - количество частиц.

Уравнение (5) позволяет рассчитать средний размер частиц. Для моделирования процессов зародышеобразования и роста частиц требуется знать поля температур, давления, плотности и скорости. Для описания гидродинамики процесса расширения из резервуара бесконечного объёма через микронный канал с постоянным сечением при учете трения можно применить систему дифференциальных уравнений сохранения импульса, сохранения массы, сохранения энергии и уравнения состояния. Результаты моделирования зародышеобразования и роста частиц представлены на рис.9.

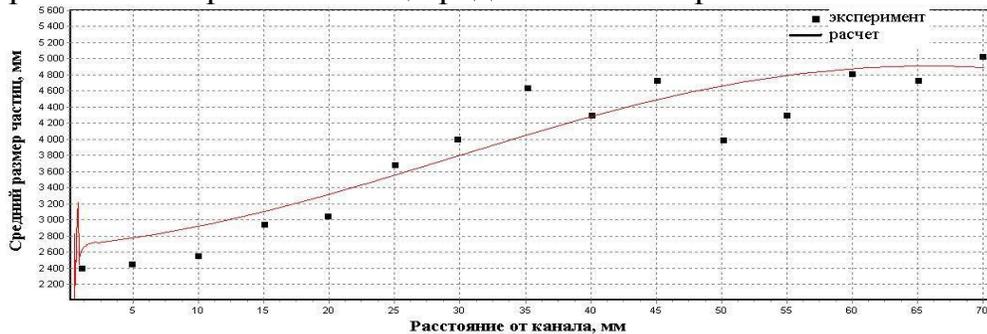


Рис.9 : Средний размер частиц ибупрофена в сводной струе СКФ раствора

Из полученных данных можно отметить, что средний размер частиц в канале и до диска Маха имеют наноразмеры, после диска Маха наблюдается скачкообразное изменение среднего размера до микронных размеров.

Основные выводы

1. Создана экспериментальная установка и разработана методика исследования растворимости веществ проточным методом в сверхкритических флюидах, а также СКФ в полимерах в интервале температур 293-573 К и давлений 6-40 МПа.

2. Получены экспериментальные результаты и эмпирические параметры бинарного межмолекулярного взаимодействия по растворимости ибупрофена и метилпарабена в сверхкритическом CO_2 в приближении уравнения состояния Пенга-Робинсона в диапазоне давлений 10-35 МПа на изотерме $T = 308$ К. Установлено увеличение растворимости исследуемых веществ с увеличением давления при данной температуре. Выявлено, что растворимость ибупрофена в сверхкритическом CO_2 на порядок превышает растворимость метилпарабена ввиду того, что ибупрофен и метилпарабен являются слабо полярными веществами с дипольными моментами 1,91D и 2,9D соответственно, а диоксид углерода является неполярным растворителем.
3. Получены новые экспериментальные результаты и эмпирические параметры взаимодействия по растворимости диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000 в приближении уравнения состояния Санчеса-Лякомба в диапазоне давлений 10-35 МПа и температур 313-333 К. Установлено, что с повышением температуры и давления растворимость диоксида углерода возрастает.
4. Модернизирована установка Thar RESS 100, разработана и аттестована методика для исследования процессов зародышеобразования и роста частиц в канале и свободной струе СКФ-раствора в процессах RESS и RESAS
5. Экспериментально исследованы закономерности процессов зародышеобразования и роста частиц на всем протяжении свободной струи и окрестности диска Маха. Установлено, что в канале и свободной струе до диска Маха наблюдаются наноразмерные частицы, после диска Маха происходит скачкообразное изменение среднего размера до микронных размеров.
6. Получено численное решение задачи единой модели зародышеобразования и роста частиц в приближении капельной теории в процессе расширения стационарного, двухмерного, вязкого, осесимметричного и сжимаемого потока «сверхкритический диоксид углерода- ибупрофен» в канале с постоянным сечением и свободной струе. Установлена величина корреляционного параметра функции конденсации характеризующий кинетику роста частиц при давлении предрасширения $P = 25$ МПа и температуры предрасширения $T = 343$ К. Выявлен рост частиц с нано до микроразмеров в свободной струе.
7. Исследованы средний размер, дисперсность и морфология наноразмерных частиц ибупрофена и метилпарабена, полученных методом RESAS в интервале давлений 10 - 40 МПа и температур 40 – 120 °С. Установлено уменьшение доли растворенного вещества на зародышах и растущих частицах при быстром расширении сверхкритического раствора в жидкую среду, в связи с уменьшением длины свободного пробега молекул и, соответственно, числа Кнудсена осаждаемого вещества.

8. Создана установка и разработана методика для диспергирования и получения композиционных материалов из газонасыщенных растворов (метод PGSS) в диапазоне давлений 6-40 МПа и температур 293-393 К.
9. Получены новые экспериментальные результаты по наноструктурированию композиционных частиц метилпарабен/полиэтиленгликоль 4000 и ибупрофен/полиэтиленгликоль 4000 методом PGSS.
10. Разработана методика для определения количественного состава и структуры композиционных и наноструктурированных материалов с использованием хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Установлено, что с повышением давления концентрация ибупрофена в композите увеличивается. Выявлено встраивание отдельных молекул ибупрофена в монокристаллы полиэтиленгликоля 4000.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК:

1. Гильмутдинов И.И. Исследование растворимости антрацена в сверхкритическом диоксиде углерода динамическим методом / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – 2011. – т.14, №14. С.84-90
2. Гильмутдинов И.И. Растворимость ибупрофена в сверхкритическом диоксиде углерода / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // Сверхкритические флюиды – теория и практика. – 2012. т.7. - №3.- С. 80-90
3. Гильмутдинов И.И. Исследование роста частиц в свободной струе в процессе быстрого расширения сверхкритического раствора / И.И. Гильмутдинов, Т.Х. Блинов, Р.М. Минымуллин, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. -2012.- Т.15.- №20.- С. 61-63
4. Гильмутдинов И.И. Получение композиционных частиц ибупрофен-полиэтиленгликоль 4000, метилпарабен-полиэтиленгликоль 4000 и исследование их морфологии и дисперсности / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. –Т.16.- №13 . – С.96-99
5. Гильмутдинов И.И. Исследование состава и структуры композиционных частиц, полученных из газонасыщенных растворов / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. –Т.16.- №14. – С.48-52
6. Гильмутдинов И.И. Экспериментальное и теоретическое исследование растворимости метилпарабена и ибупрофена в сверхкритическом диоксиде

углерода на изотерме $T=308K$ / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, Л.К. Сафина, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т.16.- №.18 – С.57-59

7. Гильмутдинов И.И. Математическое описание растворимости сверхкритического диоксида углерода в полиэтиленгликоле 4000 с использованием уравнения состояния Санчеса-Лякомба / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, В.Ф. Хайрутдинов, Л.Ю. Яруллин, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т.16.-№.18- С.59-61
8. Гильмутдинов И.И. Математическое моделирование зародышеобразования и роста частиц ибупрофена в процессе быстрого расширения сверхкритического флюидного раствора в микронном канале и в свободной струе / / И.И. Гильмутдинов, И.М. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, Р.И. Гиззатов, А.Н. Сабирзянов // Вестник Казанского технологического университета.– 2013. – Т.16.- №.18 – С.62-65

Работы, опубликованные в других изданиях и материалах конференций:

9. Гильмутдинов И.И. Установка по получению композиционных материалов на основе сверхкритических технологий / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадиев, А.Н. Сабирзянов // VI Всероссийская научно-техническая конференция «Интенсификация тепло- и массообменных процессов в химической технологии». – 2010.– С. 129-130.
10. Гильмутдинов И.И. Диспергирование фармацевтических субстанций сверхкритическими методами / И.И. Гильмутдинов, И.В. Кузнецова, И.М. Гильмутдинов, А.А. Мухамадеев, А.Н. Сабирзянов // VI Научно-практическая конференция «СКФ фундаментальные основы, технологии, инновации» - Байкал.- 2011.- С. 187-189.
11. Gilmutdinov I. Dispersion of Pharmaceutical Substances by Rapid Expansion of Supercritical Solution Method / I. Gilmutdinov, A. Sabirzyanov, I. Kuznetcova, I. Gilmutdinov // 10th International Symposium on Supercritical Fluids. May 2012.- San Francisco. USA
12. Gilmutdinov I.I. Production and encapsulation of micro-and nanoparticles of pharmaceutical substances with the use supercritical fluid / I.I. Gilmutdinov, T.N. Blinov, R.M. Minymullin, I.V. Kuznetsova, I.M. Gilmutdinov, A.N. Sabirzyanov // Proceeding of the 10th Conference on Supercritical Fluids and Their Applications. – Napoli (Italy). – April 29-May 6. – 2013

Заказ №

Тираж 150 экз.

Издательство ФГБОУ ВПО «КНИТУ»

420015. Казань, К. Маркса, 68