



Флюидная «сверхкритика» – Эльдorado новых технологий

Слово «изобретение» в научном мире не в ходу, хоть и очень уважаемо. Ученые больше сконцентрированы на научных задачах, чем на совершенствуемых ими инструментах для исследований. Заглядывая за горизонт уже освоенных человечеством знаний, ученые добывают оттуда идеи и методы столь глубокого формата, что их воплощение может превзойти все прогнозы, угадываемые в «точечных» патентах, сопутствующих поступи научного прогресса. Тема сверхкритических флюидов возникла еще в 1990-е гг., но во многих аспектах пока остается в статусе *terra incognita*, из которой теоретики и экспериментаторы извлекают потрясающие технологические и методологические «джокеры». Сверхкритический флюид (СКФ, СКЖ, SCF) — это состояние вещества, в котором исчезает различие между жидкой и газовой фазой. Проще говоря, это нечто среднее между газом и жидкостью.

Инструментарий для разработки этой темы посвящен патент на ПМ 201791 «Ячейка высокого давления для регистрации спектров ядерного магнитного резонанса при сверхкритических параметрах состояния» (автор И. А. Ходов — сотрудник Института химии растворов (ИХР РАН) им. Г. А. Крестова РАН, г. Иваново). Устройство также зарегистрировано в реестре УНУ (уникальных научных установок) в Российской Федерации (№ 503933). О возможностях научно-исследовательского направления, одной из проекций которого стал названный патент, корреспонденту ИР рассказали: Михаил Григорьевич Киселев, директор ИХР РАН, профессор, заведующий лабораторией, главный редактор журнала «Сверхкритические флюиды: теория и практика», д.х.н.; Илья Анатольевич Ходов, директор Комплекса оборудования для спектральных измерений сверхкритических флюидов, д.ф.-м.н., старший научный сотрудник; Роман Дмитриевич Опарин, старший научный сотрудник лаборатории ЯМР-спектроскопии и численных методов исследования жидких систем, к.х.н.

— В чем состоит притягательность сверхкритических флюидов для современной науки и техники?

М. Киселев: Актуальным это направление стало три десятка лет назад, когда человечество реально оценило загрязнение окружающей среды и обратилось к принципам «зеленой» химии. Сверхкритический флюид — это вещество, находящееся в особом фазовом состоянии, в котором проявляются свойства как газа, так и жидкости. Среди этих свойств — высокая диффузия, низкая вязкость, нулевое поверхностное натяжение и высокая химическая активность в окрестности критической точки, что позволяет в сотни раз увеличить скорость реакции и дает возможность провести реакции, которые при нормальных условиях реализовать невозможно. То есть в состоянии «сверхкритики» у вещества возникают новые свойства и становится возможным получение абсолютно новых материалов.

Например, если взять гель — жидкую структуру, «окаймленную» сеткой твердой структуры, и аккуратно вывести оттуда жидкость, заменив ее на газ и сохранив при этом твердую структуру,

то получим аэрогель — вещество с потрясающе низкой теплопроводностью. Не произойдет никаких изменений, если расположить на его поверхности быстроплавящийся материал и поджечь снизу. Такие материалы пригодятся во многих сферах — от аэрокосмической до производства средств защиты. Пористая структура аэрогеля способна «отлавливать» элементарные частицы, причем так, что виден их трек. Примеров можно привести множество, поэтому исследованиями в этой сфере занимаются многие группы — от Владивостока до Калининграда.

Наша уникальная составляющая в этом направлении — это анализ структуры и взаимодействия частиц в сверхкритических условиях, которые происходят в созданных в ИХР РАН ячейках для ИК- и ЯМР-спектроскопии. Характер взаимодействия молекул в этих условиях очень важен, его исследование предшествует созданию любого из новых материалов. Наши ячейки позволяют это сделать обстоятельно, поскольку представляют собой ноу-хау, вобравшее в себя практи-



Рис. 1. Роман Опарин возле комплекса для спектральных исследований СКФ систем

Рис. 2. Оптическая высокотемпературная ячейка высокого давления

чески все, что на данный момент достигнуто в этой области.

— В физике проводят черту между классической теорией и квантовой. А каковы основные отличия между химической классикой и сверхкритическими флюидными технологиями?

Р. Опарин: Для сравнения можно взять хотя бы возможность получения сверхчистого вещества. Идя путем сверхкритического осаждения из сверхкритического флюидного раствора, мы растворяем вещество во флюиде и затем резко меняем его параметры (давление и температуру). В результате этого растворитель мгновенно переходит в газовое состояние, и его растворяющая способность падает; при этом вещество высвобождается в идеально чистом виде. Это альтернатива классическим методам, использующим органические растворители, которые не позволяют получать вещество высокой чистоты, поскольку молекулы растворителя могут оказаться связанными с ним. У «сверхкритики» нет таких недостатков. Даже если молекулы растворителя (диоксида углерода, или CO_2 , наиболее

часто используемого в качестве СКФ растворителя) каким-то образом и могут удерживаться в веществе, то это безопасно, ведь его в атмосфере гораздо больше. Это как раз одно из проявлений «зеленой» химии.

Но резкую черту между классикой и сверхкритическими флюидами вряд ли стоит проводить. Здесь используются две основные технологии. Одна из них — расширение сверхкритического раствора (как в приведенном выше примере). Вторая — антисольвентное осаждение: когда вещество не растворяется во флюиде, его растворяют в органическом растворителе и впрыскивают в сверхкритический флюид, что приводит к смешиванию двух растворителей и осаждению вещества.

— Почему именно ИК- и ЯМР-ячейки стали главным инструментом в разработке сверхкритических флюидных технологий?

Р. Опарин: У каждого вещества спектр уникален. И он несет информацию о том, что может с данным веществом происходить в сверхкритической среде. Мы по-

лучаем огромный объем данных, которые потом интерпретируем.

И. Ходов: Наша комплексная научная установка состоит из двух взаимно дополняющих друг друга частей: Роман занимается ячейкой для инфракрасной спектроскопии, а мы ведем спектроскопические исследования с помощью ядерного магнитного резонанса. Применяя радиочастотные импульсы в магнитном поле, мы регистрируем спектральные сигналы, которые характеризуют структуру молекулы и межмолекулярные взаимодействия при сверхкритическом состоянии растворителя, в качестве которого используем CO_2 . В ИК-ячейке хорошо исследовать изохорный процесс, ЯМР оптимален для изобары. Вместе эти два направления дают больше информации на молекулярном уровне. И они не только инструмент мониторинга различных химических форм, но и средство для предсказания параметров будущих материалов.

— Иными словами, результаты спектральных исследований

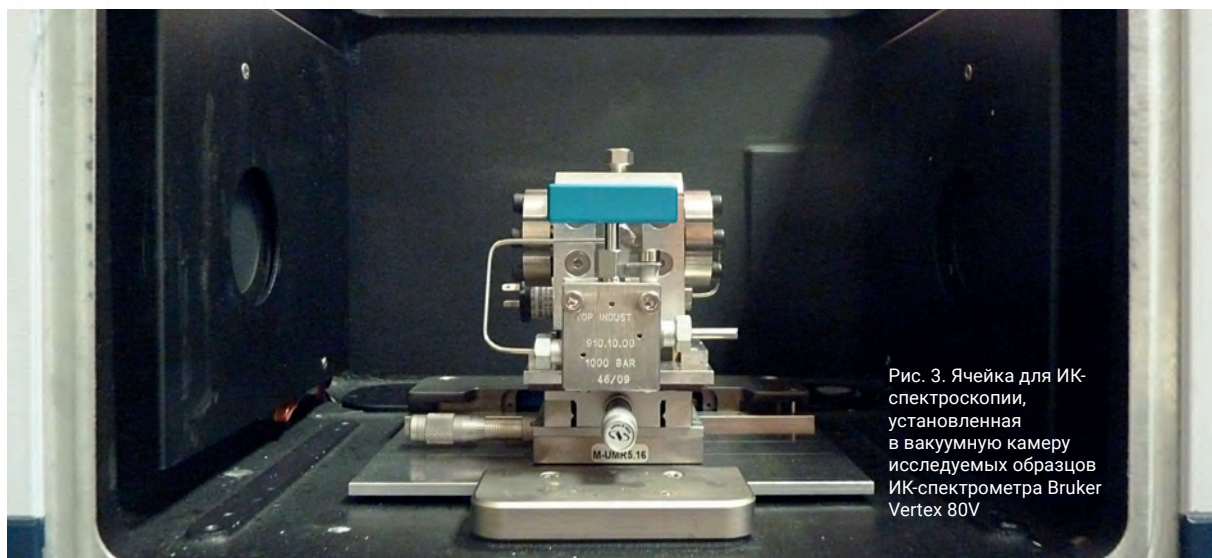


Рис. 3. Ячейка для ИК-спектроскопии, установленная в вакуумную камеру исследуемых образцов ИК-спектрометра Bruker Vertex 80V

в ваших ячейках — это не просто «протокол-портрет» вещества, а набор данных, дающих выход на метод «конструирования» свойств будущего нового материала. Что может входить в этот «конструктив»?

Р. Опарин: Да, чтобы подойти к свойствам целевого материала, в процессе исследований нужно определиться с методами воздействия на вещества. И они могут быть самыми разными. О способе получения сверхчистых соединений я уже сказал. Можно также менять кристаллическую струк-

туру в определенных пределах (за счет изменения конфигурации молекулы, без изменения ее химической формулы) и этим задавать свойства конечному продукту. Простой пример: у парацетамола есть две формы — моноклинная и орторомбическая. Первая практически непригодна для прессования и ее тяжело использовать в фармпромышленности. Зато «орторомбик» идеально подходит для прессования таблеток.

Кроме того, есть возможность увеличить биодоступность вещества за счет перевода его структу-

ры из одного полиморфа в другой (поскольку разные полиморфы обладают разной растворимостью). Так, для мекенамовой кислоты, имеющей три полиморфа, один из метастабильных полиморфов наиболее интересен для фармакологии с точки зрения лучшей биодоступности. Однако синтезированный классическими методами он способен самопроизвольно переходить в «менее интересный» стабильный полиморф за короткое время. Применение же сверхкритических флюидных технологий позволяет



Мнение эксперта

ГОЛУБЕВА Елена Николаевна, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры химической кинетики, заведующая межкафедральной лабораторией «Центр сверхкритических флюидов» химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, д.х.н.

Сверхкритические флюиды, прежде всего сверхкритический диоксид углерода, представляют собой перспективные среды для осуществления экологически чистых, «зеленых» физико-химических процессов. Для контроля и управления такими процессами необходимо использовать инструментальные методы *in situ*, то есть непосредственно в условиях их протекания. Применение стандартных приборов и стандартных методов исследования, как правило, в этих случаях затруднено, так как большинство СКФ существует при повышенных температуре и давлении.

Уникальная научная установка «Флюид-спектр», разработанная в ИХР РАН и представляющая собой комплекс оборудования для спектральных измерений СКФ с применением методов современной ИК- и ЯМР-спектроскопии, открывает широкие возможности для установления закономерностей процессов растворения и экстракции, химических реакций в СКФ. Она может быть использована для исследований в области физики, химии, медицины, пищевой промышленности и в ряде других актуальных областей.

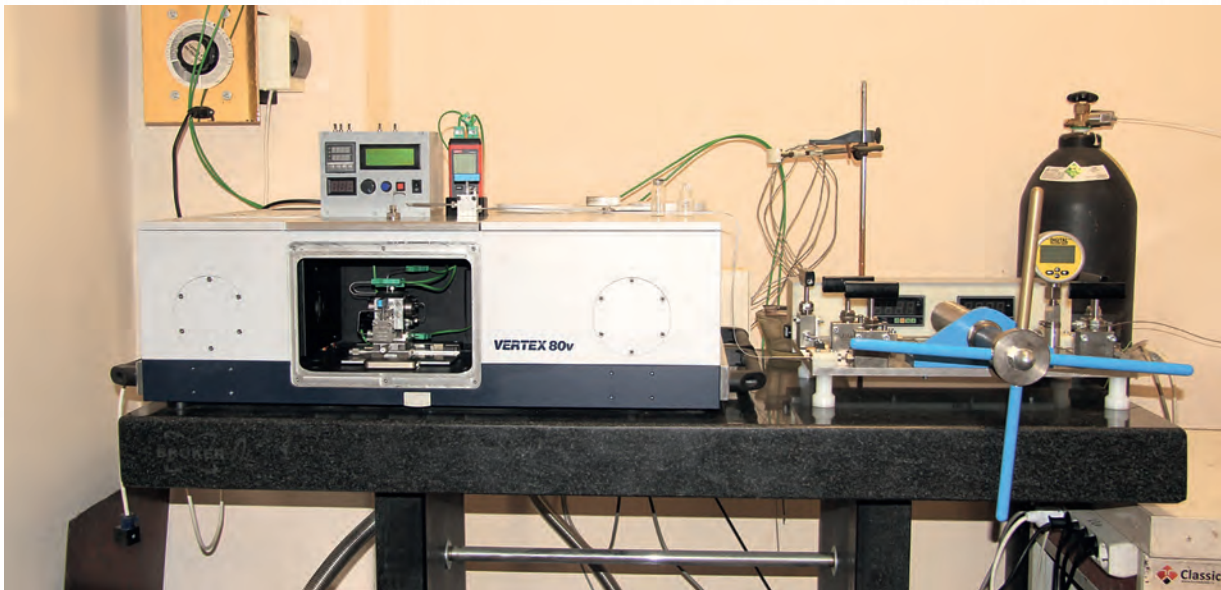


Рис. 4. Экспериментальный комплекс, включающий в себя ИК-спектрометр с установленной в него ИК-ячейкой. Справа от спектрометра установка для создания и контроля необходимого давления внутри ячейки. Комплекс позволяет безопасно работать в интервале температур от комнатной до 3000°С и давлений от атмосферного до 700 атм. Для соединения ячейки и системы контроля давления используется специальный стальной капилляр малого сечения с допустимым рабочим давлением до 2000 атм



Мнение эксперта

ПАРЕНАГО Ольга Олеговна, и.о. заведующего Лабораторией сверхкритических флюидных технологий Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (ИОНХ РАН), зав. редакцией журнала «Сверхкритические Флюиды: Теория и практика», к.х.н.

Одним из жестких требований к разработке новых современных технологий и получению новых материалов, помимо высокой эффективности, является экологичность. Набирает популярность и востребованность один из «зеленых» подходов к созданию новых процессов — сверхкритические флюидные технологии. За счет уникальных свойств СКФ, в частности сверхкритического диоксида углерода, удается получить вещества и материалы с новыми, поразительными свойствами. Но создание любого процесса или материала с прогнозируемыми параметрами и свойствами невозможно без изучения элементарных стадий этого процесса, без анализа того, что происходит с веществом или материалом при воздействии СКФ.

К сожалению, во многих случаях после декомпрессии (т.е. при выходе из области сверхкритического состояния вещества) исследуемая система возвращается к исходным параметрам и свойствам, и делать выводы о механизмах воздействия СК флюида на материал можно лишь по косвенным признакам. Придуманные и сконструированные в ИХР ячейки для получения колебательных инфракрасных спектров и спектров ядерного магнитного резонанса позволяют получать спектральные данные, поддерживая исследуемый образец в условиях сверхкритических параметров температуры и давления, причем в широчайших пределах (давления до 1000 бар и температуры до 300°С).

Помимо того, что такие ячейки существуют в единственном экземпляре не только в РФ, но и в мире, использование этого оборудования в рамках одного института (одного центра коллективного пользования) открывает практически безграничные возможности для изучения механизма химических процессов, происходящих в среде или с участием сверхкритических флюидов, прежде всего многокомпонентных систем с двумя, тремя и более участниками химических превращений. Эта возможность уникальна и остро востребована, прежде всего, в создании лекарственных препаратов повышенной биодоступности, пролонгированного и адресного действия.



Рис. 5. Директор Комплекса оборудования для спектральных измерений сверхкритических флюидов Илья Ходов

стабилизировать данный полиморф. Возможен и перевод вещества из кристаллического состояния в аморфное, обладающее большей биодоступностью.

Также одним из направлений, позволяющих увеличить биодоступность лекарственного соединения является его перевод из кристаллического состояния в аморфное. Лекарственные вещества, кстати, не выпускаются на рынок, пока все возможные его полиморфы не будут описаны. Также важно выяснить, какова растворимость целевого вещества, его пространственная структура, внутренние связи, характер взаимодействия молекул и др. Собственно, для выяснения этих подробностей мы разработали ячейку для ИК спектроскопии, чтобы она могла работать в широком диапазоне параметров состояния.

— А что было ее прототипом?

Р. Опарин: Картинка в учебниках — два стекла и вещество между ними. Чтобы превратить ее в реальный инструмент, пришлось совмещать в себе и ученого, и инженера, и конструктора, и это, пожалуй, самое трудное. Похожих ИК-ячеек у наших коллег по всей стране не более трех единиц. Но ее создание — это, скорее, просто решение экспе-

риментальной задачи. В случае ЯМР-ячейки ситуация оказалась несколько иной. Приобретенная нами ЯМР-ячейка производства США не позволяла проводить исследования из-за ее непродуманной конструкции. Таким образом нашему коллективу пришлось провести ее полную модернизацию. В нашей стране эта ЯМР-ячейка на данный момент единственная в своем роде.

И. Ходов: Американскую ЯМР-ячейку, действительно, не могли запустить во многих лабораториях, и дело здесь не в квалификации ученых, а в самом устройстве. Мы получили одинаковые отзывы от португальских ученых и других европейских коллег. Ситуация с этой ячейкой подробно была освещена в нашей статье *High-pressure NMR spectroscopy in studies of the conformational composition of small molecules of ibuprofen in supercritical carbon dioxide* (*Journal of Molecular Liquids* 309(5):113113).

— Как вам удалось сделать действующую ячейку?

И. Ходов: В ЯМР-ячейке важно минимизировать искажения магнитного поля и обеспечить магнитную прозрачность, поэтому материалы должны содержать минимальное количество пара-

магнитных примесей. В американском изделии почему-то их оказалось больше. Мы нашли отечественный дюраль высокой чистоты и с однородными зёрнами, а также по-новому сконструировали систему клапанов, добились хороших показателей «сигнал/шум» при наблюдении резонансных сигналов.

— Все же получается, что инструмент создан для фундаментальной науки, а не для производителей?

Р. Опарин: У производителей задачи другие, и у них нет на исследования ресурсов. Но им, действительно, очень нужны результаты наших фундаментальных исследований, чтобы не блуждать вслепую в некоторых аспектах своих технологических намерений. Предприятия могут потом использовать эти знания для дальнейшего практического решения своих задач. В частности, как уже говорилось, в фармацевтике это позволяет получать лекарственные формы очень высокой чистоты и с управляемыми параметрами. Связь «производство — наука» существует, есть реальные примеры. Нефтяники из Новосибирска интересуются: можно ли более «тонко» разделять продукты нефтепереработки с помощью сверхкритических флюидных технологий? Это вопрос для фундаментальной науки.

Коллеги из Москвы, занимающиеся хроматографией в сверхкритической флюидной области, обнаружили в спектре бинарной смеси «метанол — сверхкритический диоксид углерода» сигнал от нового вещества, которого не должно быть в данной системе. Мы смоделировали ситуацию и увидели, что там идет реакция, которой не должно быть. Но она есть! Потенциальный барьер для ее протекания велик, но материал элементов ячейки (к слову, данный материал в большинстве случаев используется для изготовления элементов СКФ оборудования) выступил в качестве катализатора. И теперь для многих ясно, что в этих условиях нельзя сбрасывать со счетов эту реак-



Рис. 6. Михаил Киселев, директор Института химии растворов им. Г. А. Крестова РАН

цию, дающую новое соединение.

И. Ходов: Мы также участвуем в прикладных проектах по созданию лекарственных форм. Фармацевты, прежде чем давать «добро» на биологические исследования своего продукта, должны знать все его физико-химические характеристики, поэтому им нужен мониторинг состояния вещества.

В зависимости от того, какая молекулярная структура реализуется в растворах сверхкритического CO_2 , та форма и будет реализована либо при микронизации (получении частиц лекарственного соединения микронных размеров), либо при получении кристаллов с помощью сверхкритических флюидов. CO_2 в качестве растворителя уже используется в фармацевтической промышленности, это не наше ноу-хау. А наше состоит в том, что мы можем спрогнозировать условия, при которых будет осаждаться та или иная нужная нам форма вещества, а уже дальше фармацевты применяют этот прогноз для своих целей.

— То есть продукт, который получают фармацевты и другие потребители, это снятые с ячеек и интерпретированные вами данные?

Р. Опарин: Не совсем так. В ходе спектральных фундаменталь-

ных исследований в ячейках мы определяем области фазовых диаграмм, при которых будут получаться те или иные свойства вещества. А после этого моделируем эти параметры в реакторе (можно его назвать и макетом) для получения самого вещества в микронизированной форме. Это почти производственная ситуация, только с маленькими объемами. Правда, пилотным макет все же не назовешь, он пребывает, скорее, в статусе лабораторного стенда.

— Но у этого реактора более крупные масштабы по сравнению с миниатюрными объемами ячеек.

Р. Опарин: Он так выглядит за счет размеров куба, в котором мы производим быстрое адиабатическое расширение сверхкритического флюидного раствора, факел при этом получается огромный. Когда из тонкого сопла вещество, растворенное во флюиде, расширяется, образуется туман из чистой микрокристаллической фазы (порядка 2–6 мкм), который затем оседает — большие габариты куба не дают частицам сталкиваться с его стенками. Отбирая эти пробы, мы подвергаем их анализу, чтобы понять, действительно ли получено то, что планировали, и это уже фактически прикладное направление. Получаемая таким

способом микронизированная форма лекарственного вещества обладает высокой растворимостью.

Заводы могут взять на вооружение этот смоделированный нами и наглядно реализуемый процесс, масштабировать установку и получать продукт в промышленных объемах. И при этом иметь преимущества перед классическими методами, поскольку не придется очищать конечный продукт от органических примесей, в отличие от классического синтеза, в ходе которого могут даже кристаллы-сольваты образоваться, когда целевое вещество удерживает молекулу растворителя на себе, и оторвать ее можно только прокаливанием (а органика при таких температурах разлагается). CO_2 , используемый в качестве растворителя, просто улетает.

— А есть среди российских предприятий уже готовые перенести этот метод синтеза в свою практику?

Р. Опарин: Пока нет, но в России есть предприятия, использующие «сверхкритику» в своих технологиях, в основном они связаны с пищевой промышленностью и косметикой. В Ростове-на-Дону экстрагируют чистое розовое масло (очень дорогой продукт); некоторые фирмы занимаются декофеинизацией кофейных зерен; компания «Алтайвитамины» экстрагирует лекарственные соединения из растительного сырья. Сохранение в полимерной матрице вещества в аморфном состоянии — еще одно фундаментальное направление работ, которое может привести к созданию быстроусваиваемого лекарственного препарата.

Иногда, наоборот, нужно иметь полиморфы, которые медленно растворяются. Ученые на фундаментальной стадии работ более увлечены самим исследовательским процессом, чем промышленной практикой, но думается, что интерес к «реакторно-прикладной» части сверхкритических технологий со стороны представителей производства тоже будет расти.

Беседовал Владимир БРЕУС