



Валентин Могилюк,  
Александр Добровольный

## **Свежкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности**

**Для фармацевтических предприятий, планирующих либо занимающихся экстракцией растительного сырья, актуальным является вопрос выбора или оптимизации технологической платформы для улучшения качества экстрактов и повышения эффективности технологического процесса. За последние несколько десятков лет промышленное применение сверхкритических газов получило широкое распространение в экстракции сырья растительного происхождения. В частности, сверхкритическая флюидная экстракция растительного сырья углерода диоксидом достаточно широко используется в пищевой, косметической и табачной отраслях промышленности, но до сих пор не получила широкого применения в фармацевтической отрасли**

С одной стороны, это обусловлено невозможностью повторения качественного и количественного многокомпонентного состава экстракта, получаемого при помощи традиционных методов и сверхкритической флюидной экстракции, что, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения сравнительных клинических исследований лекарственных средств (ЛС), полученных из экстрактов с использованием разных методов. Поэтому для компаний, которые применяют традиционные методы экстракции для производства уже существующих и обрабатываемых на рынке ЛС, переход к экстракции сверхкритическими газами несет ряд дополнительных затрат на внедрение новой технологической платформы и доказательство сравнительной эффективности и безопасности ЛС и соответствующие риски. С другой стороны, компании, располагающие существующими традиционными технологиями экстракции и соответствующими мощностями для производства, предпочитают использовать имеющуюся технологическую платформу, даже несмотря на ее невысокую эффективность из-за отсутствия необходимости инвестировать в новое оборудование. Представляется, что компании, производственные подразделения которых не исполь-

зуют традиционные технологии экстракции растительного сырья, могут принять решение о внедрении сверхкритической флюидной экстракции на основании данных экспериментальных исследований и в соответствии с расчетом экономической целесообразности.

На современных предприятиях традиционными способами выделения биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья являются разные виды экстракции с применением в качестве экстрагента органических растворителей и их смесей, которые потом удаляют на стадиях упаривания либо сушки извлечений с неизбежным их нагреванием. Техническое оснащение предприятий фармацевтической отрасли не всегда позволяет применять мягкие условия для удаления растворителей из экстракта, что приводит к потере летучих и разрушению термолабильных компонентов.

Традиционно методы экстрагирования на фармацевтических предприятиях базируются на равновесных процессах массопереноса (твердое тело – жидкость / жидкость – твердое тело) и осуществляются путем перколяции или мацерации растительного сырья в

батареях перколяторов либо настаивания в экстракторах. Существуют различные конструкции реакторов, в которых в основном задействованы такие технологические принципы, как противоточная и градиентная экстракция и др. [1]. Промышленное применение этих методов в производстве ЛС сопряжено с действием некоторых достаточно опасных и экологически вредных факторов. Особенно сложным является производство с использованием горючих (как, например, петролейный эфир и гексан) и галогеносодержащих углеводородов (метилена хлорид, хлороформ, дихлорэтан и др.). В этих случаях качество экстрактов, а затем и готовых ЛС следует определять с учетом наличия в них приведенных выше остаточных количеств токсичных растворителей. Именно эти растворители, от которых трудно избавиться, используют для экстрагирования липофильных веществ.

Процесс экстракции в системе «твердое тело – жидкость» происходит в следующей последовательности: проникновение экстрагента в поры твердого сырья; растворение экстрагируемого вещества; перенос экстрагируемого вещества из внутренних структур частиц

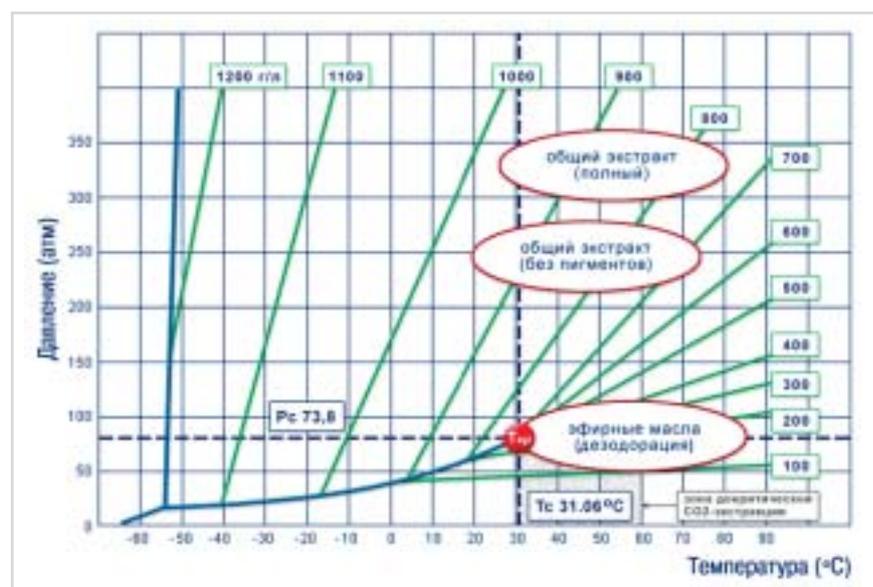


Рис. 1. Диаграмма с обозначением критической точки углекислого газа ( $T_{кр}$ ) при соответствующем критическом давлении ( $P_{кр}$ ) и критической температуре ( $T_c$ ) с обозначением примеров параметров (давление и температура) экстракции углекислым газом и соответствующая этим параметрам плотность углекислого газа [график с сайта ООО НИЦ ЭР «ГОРО» [www.extract.ru](http://www.extract.ru)]

к поверхности раздела фаз с образованием диффузионного пограничного слоя; перенос экстрагируемого вещества через пограничный диффузионный слой; перенос экстрагируемого вещества с наружной поверхности диффузионного пограничного слоя в объем омывающего сырья экстрагента. Согласно теории процесса экстракции, физический смысл экстракции заключается в переходе экстрагируемого компонента в экстрагент при взаимном соприкосновении. Извлечение происходит из-за разницы концентраций – за счет диффузии, поэтому экстракция является диффузионным процессом [2].

Процесс диффузии количественно описывает первый закон Фика, из которого следует, что поток вещества  $I$  в направлении оси  $x$  пропорционален градиенту концентрации  $dC/dx$ :

$$I = -D \frac{dC}{dx}$$

В свою очередь, коэффициент диффузии  $D$  зависит от температуры  $T$  и подвижности вещества  $u$  в среде:  $D = RTu$ , где газовая постоянная

$$R = 1,987 \frac{\text{кал}}{\text{К} * \text{моль}} = 8,314 \frac{\text{Дж}}{\text{К} * \text{моль}} [2].$$

Одним из перспективных направлений энергосберегающих и минимизирующих отходы технологий является использование газов в сверхкритическом состоянии в качестве экстрагентов БАВ из растительного сырья. Сверхкритические газы, флюиды, характеризуются параметрами физического состояния, которое превышает критические –  $T_{кр}$  (рис. 1).

В сверхкритическом состоянии газы проявляют свойства жидкостей с чрезвычайно высокой растворяющей способностью и обладают свойствами газов, что обеспечивает высокий массообменный потенциал. Так, по показателю вязкости сверхкритические газы близки к вязкости газов, а коэффициент диффузии сверхкритического газа более чем в 10 раз

**Таблица 1. Сравнительная характеристика физических свойств**

Показатель	Газ (н. у.)	Жидкость	Сверхкритический газ
Плотность, кг / м <sup>3</sup>	1	1000	100 – 800
Вязкость, сП	0,01	0,5 – 1,0	0,05 – 0,1
Диффузия, мм <sup>2</sup> с <sup>-1</sup>	1 – 10	0,001	0,01 – 0,1

превышает таковой газов при нормальных условиях (табл. 1) [3].

Растворяющая способность сверхкритических газов в значительной степени зависит от физических параметров состояния, чем таковая обычных органических растворителей. Это обстоятельство позволяет посредством изменения только давления или температуры изменять плотность, динамическую вязкость и диффузионные свойства экстрагента и, как следствие, регулировать экстрагирующую способность растворителя. Благодаря этому достигается высокая селективность процесса экстракции, а также осуществляется полная регенерация экстрагента без применения реагентных методов или дистилляции. Таким образом, при помощи одной установки, варьируя параметры, возможно получение отдельных фракций экстракта, суммарного экстракта как суммы фракций, полученных при разных условиях экстрагирования, а также близких к новогаленовым фракций веществ.

Принцип технологии экстрагирования сверхкритическими газами в наиболее применимом варианте изотермического процесса состоит в следующем: газ в сверхкритическом состоянии чрезвычайно легко промывает слой растительного сырья, выделяя из него соответствующие экстрактивные вещества. После прохождения сверхкритического газа вместе с экстрагированными веществами дроссельного вентиля происходит снижение / сброс давления, что приводит к потере растворяющей способности газа и интенсивному испарению газа из экстракта. Очищенный газ снова сжижается при помощи компрессоров и используется для дальнейшей экстракции. Таким образом, описанный принцип соответствует методу противоточной экстракции. Рассмотрим преимущества экстракции сверх-

критическим газом над классическими методами экстракции.

### **Энергосберегающий фактор.**

В качестве доказательства можно сравнить работу, затрачиваемую на получение сжиженного, и энергозатраты на испарение жидкого растворителя. Так, работа, затрачиваемая на компрессию углерода диоксида от 6 до 20 Мпа, составляет 54 Дж / кг, в то время как при температуре 2 °С теплота парообразования равна 1189 кДж / кг [4].

### **Высокие показатели массообменного процесса экстракции.**

Из приведенных данных (см. табл. 1) видно, что основные показатели, обуславливающие эффективность экстракции как массообменного процесса, несомненно лучше у сверхкритического газа. Таким образом, сверхкритический газ может принципиально лучше, чем обычные растворители, проникать в растительные клетки, растворять и переносить экстрактивные вещества.

### **Высокая селективность выделения отдельных компонентов.**

Манипулируя параметрами давления и температуры сверхкритического газа или привнося в него небольшое количество органических растворителей определенной полярности, можно достичь селективной экстракции определенного компонента (группы компонентов) растительного сырья. Так, при экстракции фосфолипидов из обезжиренного лецитина сверхкритическим углекислым газом с содержанием этанола на уровне 10 % достигается 95 % селективности экстрагента по отношению к фосфатидилхолину [5]. Повышенный интерес косметологов к сквалену побудил к поиску новых источников и технологий его получения. В результате этого получать сквален и фитостероиды было решено посредством экстракции сверхкритическим газом из пальмового и мас-

**Таблица 2. Параметры критических точек некоторых газов**

Газ	Температура в критической точке, °С	Давление в критической точке, атм	Плотность в критической точке, кг / м <sup>3</sup>
Азота оксид	36,5	71,7	0,46
Углерода диоксид	31,0	72,9	0,47
Этан	32,2	48,2	0,20
Этилен	9,9	50,5	0,20
Пропан	96,8	42,4	0,22
Пропилен	91,9	45,4	0,22
Трифторметан	25,9	46,9	0,52

линового масел при их содержании в качестве субпродуктов на уровне 200 – 600 ppm [6, 7].

**Высокая степень экстрагирования и высокое качество получаемого продукта.** В качестве примера можно привести процесс экстрагирования ванилина из бобов: в продукте, полученном путем экстракции сверхкритическим газом, содержится около 97 % ароматизирующих веществ, тогда как их уровень в экстракте, полученном с использованием

водно-спиртового раствора оптимальной концентрации, составляет только 61 % [8]. При экстракции сверхкритическим газом выделяется значительно большее количество экстрактивных веществ хмеля (α-кислот – 98,9 %, β-кислот – 94,4 %), чем при использовании дихлорметана в классическом варианте экстракции (39,5 и 42,5 % соответственно) [9].

**Отсутствие остаточных растворителей.** При проведении

классической экстракции жидким экстрагентом (в случае получения густых либо сухих экстрактов) обязательным является удаление из экстракта растворителя, пределы содержания которого при производстве ЛС регулируются Фармакопеей [10].

**Простота регенерации экстрагента.** Газ-экстрагент при понижении давления над экстрактом испаряется, а после при помощи компрессоров вновь сжимается до жидкого состояния.

**Нетоксичность и химическая инертность использования экстрагентов.** В табл. 2 приведены параметры критических точек некоторых газов, которые можно использовать при экстракции. Несмотря на оптимумы физико-химических характеристик приведенных газов и эффективность их применения в экстракции растительного сырья, углерода диоксид имеет следующие преимущества:

- физиологически безопасен;
- не горит, не поддерживает горения, не является взрывоопасным газом;

Углеводы	Каротиноиды	Диглицериды	Моноглицериды	Стерины	Фосфолипиды	Токоферолы	Терпеноиды	Альдегиды, кетоны	Сложные эфиры	Флавоновые агликоны	Спирты	Аминокислоты	Органические кислоты	Углеводы	Алкалоиды	Дубильные вещества	Фенольные соединения	Гликозиды	Минеральные вещества	Полисахариды	Олигосахариды	Белки, пептиды	Пектины									
Бензин, нефрас, гексан																																
CO <sub>2</sub> докритический																																
Фреоны																																
Ацетон																																
Этилацетат																																
Спирты																																
Водные спирты																																
Диметилсульфоксид																																
Вода																																
CO <sub>2</sub> сверхкритический																																
CO <sub>2</sub> сверхкритический с азеотропообразователем																																

Рис. 3. Ряд полярности природных БАВ и экстракционные свойства растворителей по А. Улесову (ГНЦЛС, Харьков, Украина)

- безопасен для окружающей среды, не приводит к образованию экологически вредных отходов;
- бактериостатический;
- недорогой, доступен в больших количествах для производственных нужд.

Углекислый газ, как экстрагент, в сверхкритическом состоянии позволяет выделить из растительного сырья достаточно широкий спектр БАВ различного химического строения [11]. Очень важно, что экстракцию с использованием сверхкритического углерода диоксида можно проводить при щадящих условиях, что позволяет получать достаточно лабильные органические соединения высокой чистоты. Высокая растворяющая способность сверхкритического углерода диоксида дает возможность экстрагировать БАВ с широким диапазоном физико-химических свойств (рис. 3) [12].

Строение молекулы углерода диоксида предопределяет его неполярность, но в сверхкритическом состоянии он имеет определенное сродство к полярным молекулам с образованием молеку-

лярных кластеров. Введение в сверхкритический углекислый газ органических растворителей в малом количестве приводит к существенному увеличению экстрагирующей способности экстрагента и, как следствие, к изменению селективности экстрагирования. В результате этого становится возможным увеличить практический выход экстрагируемого компонента и улучшить экономические показатели производства [13].

Например, при экстракции фосфолипидов чистым сверхкритическим углерода диоксидом процесс происходит поверхностно, что можно объяснить неполярной природой экстрактивных веществ. Наличие этанола как модификатора (соразтворителя) явно демонстрирует селективность выделения фосфатидилхолина из суммы фосфолипидов [5] и более высокие качественные характеристики, чем при использовании метода классической экстракции [14].

В изотермических условиях (40 °С) при повышении давления от 70 до 100 атм и сопутствующем увеличении плотности углерода диоксида растворимость компонентов эфирных масел стремительно увеличивается (рис. 4).

Установлено, что эфирные масла и комплексные экстракты жирных кислот, полученные с помощью экстрагирования сверхкритическим углерода диоксидом, в отличие от продуктов, в получении которых использовались классические методы [16], проявляют значительную антиоксидантную активность, обусловленную попутно выделенными БАВ – карнозолом, кумарином, кверцетином, хемазуленом и др. [17, 18]. Так, установлено, что антиоксидантные свойства эфирных масел из разных сортов тысячелистника обусловлены именно наличием в них хемазулена [19].

Ряд исследователей рассматривают обработку сверхкритическими газами как перспективную альтернативу термической и радиоактивной стерилизации, которые в ряде случаев нельзя использовать. На эту тему в последние годы появилось много противоречивых публикаций, на основании сопоставления данных которых трудно сделать однозначные выводы. Представляется, что резистентность бактериаль-

ных спор к сверхкритическому углерода диоксиду может быть решена за счет использования соразтворителей; необходимо провести большую работу по оптимизации для совершенствования процесса инактивации вирусов, чтобы они стали полноценной альтернативой существующим методам [20].

В то время как традиционному процессу экстракции присущи необходимость учета растворителей (например, метилхлорида и ацетона), требований к взрыво- и пожаробезопасному производству с длительным многостадийным процессом и наличием стадий концентрирования и сушки, технология экстракции сверхкритическим углерода диоксидом позволяет не использовать нежелательные растворители, избежать трудностей, связанных с их неполной регенерацией, наличием остаточных количеств растворителя в готовом продукте, попаданием растворителей в промышленные стоки и вентиляционные выбросы, и позволяет повысить воспроизводимость процесса.

**Технология экстрагирования лекарственного растительного сырья сверхкритическими газами и, в частности, сверхкритическим углерода диоксидом, является перспективным методом получения экстрактов БАВ принципиально нового качественного уровня. Данная технология позволяет рационально использовать растительное сырье и энергоресурсы, а экстракты, полученные с помощью этих методов, дают возможность расширить номенклатуру новых фитопрепаратов.**

Существует ряд компаний-производителей оборудования – установок для сверхкритической экстракции таких, например, как UHDE High Pressure Technologies GmbH (www.uhde-hpt.com; Хаген, Германия), SEPAREX S.A.S. (www.separex.fr; Шампньель, Франция), SITEC-Sieber Engineering AG (www.sitec-hp.ch; Цюрих, Швейцария), ООО НИЦ ЭР «ГОРО» и ООО «ГОРО-Инжиниринг» (www.extract.ru; Ростов-на-Дону, РФ), ООО «ТЕХАРМ» (www.texarm.net; Львов, Украина), расположенные, по мнению авторов, в порядке уменьшения цены. Установки для

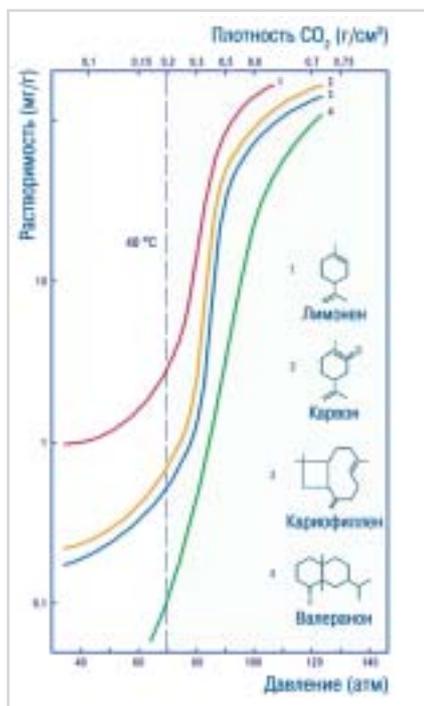


Рис. 4. Изотермы растворимости компонентов эфирных масел в сверхкритическом углекислом газе [15]

сверхкритической экстракции углекислым газом имеют ряд технических и технологических особенностей, на которые необходимо обратить внимание. Насосы высокого давления являются важной составляющей оборудования и производятся в ограниченном количестве стран и компаний. Одним из определяющих параметров экстракции является максимальное рабочее давление, которое для большинства существующих промышленных установок не превышает 400 атм. Оборудование для сверхкритической экстракции подпадает под категорию «сосуды под давлением» – очень высоким давлением со всеми вытекающими, поэтому размещать производства и проектировать помещения необходимо в соответствии с национальными требованиями.

География использования технологии экстрагирования ЛС растительного происхождения сжиженными газами не ограничивается вышеупомянутыми странами – производителями оборудования и весьма широка. Индия и КНР являются одними из ведущих стран-поставщиков растительного сырья. В Индии в ходе государственного проекта появился ряд частных коммерческих фирм, осуществляющих полный цикл переработки растительного сырья с помощью метода сверхкритической экстракции углекислым газом как, например, Pioneer Enterprise ([www.pioneerherbal.com](http://www.pioneerherbal.com)). Если основное внимание в развитии сверхкритических технологий в Индии уделяется производству пищевых ингредиентов, то в Китае главный упор сделан на фитотерапевтику. В 2000 г. Госсоветом КНР были утверждены «Отрасли приоритетного развития» в целях образования новых точек экономического роста на базе перспективных технологий, соответствующих стратегии устойчивого развития, стимулирования экономики ресурсов и охраны окружающей среды. Так, например, китайская компания HAS Medicinal & Agricultural Produce Supplies выпускает препараты, одобренные японскими и американскими специалистами для борьбы с наркозависимостью и для лечения рака дыхательных



путей, а также антиканцерогенный препарат и целый ряд биологически активных добавок. Важным можно считать и повышенное внимание к размещению своих предприятий, а также инвестированию в сверхкритические технологии Китая со стороны таких стран, как Германия и Франция.

#### Другие сферы промышленного применения сверхкритических газов

Производство микрочастиц с заданной структурой – одно из перспективных направлений использования сверхкритических газов, представляющее особый интерес для фармацевтической промышленности в целях увеличения биодоступности плохо растворимых веществ, разработки рецептур с пролонгированным высвобождением действующего вещества, разработки пероральных, ингаляционных и трансдермальных систем доставки АФИ.

Так, сверхкритический углекислый газ обладает растворяющей способностью для целого ряда липофильных соединений при определенных показателях давления и температуры [12, 21, 22]. Создавая определенные условия для разряжения, можно изменить

морфологию и размер частиц растворенных в сверхкритическом газе веществ [23]. Такие воздействия могут значительно изменить фармакологические характеристики (например, растворимость), как это было обнаружено для карбамазепина, нифедипина, фелодипина, цефуроксима аксетила, лидокаина, сульфата азола, ибупрофена, напроксена, целекоксиба [24].

Микронизации исходной субстанции ловастатина можно достичь при распылении в емкости с низким давлением раствора ловастатина в сверхкритическом углекислом газе за счет быстрого расширения последнего. Частицы малых размеров могут быть получены и посредством впрыска через распылительную форсунку раствора вещества в сжиженном газе в обрабатываемое вещество. Перспективным является также использование сверхкритических газов для импрегнации веществ, например, на катетеры, губки, пластыри и частицы вспомогательных веществ [25].

Помимо ловастатина, есть примеры микронизации и других АФИ при помощи сверхкритических газов: фенацетина, нифедипина, фелодипина, гризеофульвина, карба-

мазепина, лидокаина, ибупрофена, мефенамовой кислоты, медьиндометацина, фитостерола, целексиса, рофекоксиса [26].

Подобным образом можно получать порошковые субстанции с малым размером частиц для производства аэрозолей, тогда как

микронизация субстанций при использовании мельниц (в т. ч. аэродинамических) представляет большие технологические трудности. ■

## Литература

1. Чуешов, В. И., та ін. Технологія ліків промислового виробництва. 2-ге видання. Харків: НФаУ, 2012. С. 429–546. Т. 1.
2. Чуешов, В. И., [ред.]. Промышленная технология лекарств. Харьков: 2002. С. 403, 430–434. Т. 1.
3. Пичугин, А. А. и Тарасов, В. В. Суперкритическая экстракция и перспективы создания новых бессточных процессов. Успехи химии. 1991, Т. 60, 11, с. 2412–2421.
4. Банашек, В. Э., Бугаева, О. П. и Солодков, В. В. Экстракция липидов из растительного и микробиологического сырья сжиженными и сжатыми газами. Обзорная информация. 1989, 5, с. 36.
5. Teberikler, L., Koseoglu, S. and Akgerman, A. Selective extraction of phosphatidylcholine from lecithin by supercritical carbon dioxide/ethanol mixture. J. of the American Oil Chemists' Society. 2001, 78, pp. 115–119.
6. Ibáñez, E., et al. Concentration of Sterols and Tocopherols from Olive Oil with Supercritical Carbon Dioxide. J. of the American Oil Chemists' Society. 2002, Vol. 79, 12, pp. 1255–1259.
7. Methods for Obtaining and Determination of Squalene from Natural Sources. Popa, O., et al. Nov. 2014, Bio Med Research Int., p. Article ID 367202. Article ID 367202.
8. Nguyen, K., Barton, P. and Spencer, J.S. Supercritical carbon dioxide extraction of vanilla. J. Supercritical Fluids. 1991, Vol. 4, pp. 40–46.
9. Жузе, Т. П. Роль сжатых газов как растворителей. Москва: Недра, 1981. С. 161.
10. Государственная фармакопея Украины. Дополнение 1. Харьков: 2004. С. 520.
11. Попова, И. Ю. и Водяник, А. Р. О растворяющей способности сверхкритического углекислого газа. Рынок БАД. 2003, т. 11, 3, с. 30–33.
12. York, P., Kompella, U. B. and Shekunov, B. Y., [ed.]. Supercritical fluid technology for drug product development. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2004. pp. 44–53, 504.
13. Cygnarowicz-Provost, M., et al. Supercritical-fluid extraction of fungal lipids: Effect of cosolvent on mass-transfer rates and process design and economics. J. of Supercritical Fluids. 1995, Vol. 8, 1, pp. 51–59.
14. Cansell, F. and Petiter, J.-P. Fluides supercritiques et materiaux. France LIMHP CNRS. 1995, p. 372.
15. Guba, R. The modern alchemy of carbon dioxide extraction. The International Journal of Aromatherapy. 2002, Vol. 12, 3, pp. 120–126.
16. Grape-Derived Extracts via Supercritical Fluids. Taylor, L.T., et al. Minneapolis: 92nd AOCS Annual Meeting & Expo Abstracts, 2001. Vol. 12.
17. Nervous System benefits of Rosemary Antioxidant. Derrida, M. s.l.: Canada-China Business Association, 2003.
18. Seabuckthorn seed oil antioxidant – natural rosmarin antioxidant. Derrida, M. s.l.: Canada-China Business Association, 2003.
19. Яцюк, В. Я., Сидоренко, А. Ф. та Сухомлінов, Ю. А. Антиоксидантні властивості ефірних олій різних видів деревію. Фармацевтичний журнал. 1995, т. 6, с. 68–70.
20. Perrut, M. Sterilization and virus inactivation by supercritical fluids (a review). J. of Supercritical Fluids. 2012, Vol. 66, pp. 359–371.
21. Jouyban, A., Soltani, S. and Zeynali, K.A. Solubility prediction of drugs in supercritical carbon dioxide using artificial neural network. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2007, Vol. 6, 4, pp. 243–250.
22. Zordi, N., et al. Solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide. J. of Supercritical Fluids. 2012, Vol. 66, pp. 16–22.
23. Velaga, S. P. Preparation of pharmaceutical powders using supercritical fluid technology. Pharmaceutical applications and physicochemical characterisation of powders. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy. 308, 2004, p. 50.
24. Proceeding of the 9th Meeting on Supercritical Fluids. Perrut, M. and Kikic, I. Trieste: s.n., 2004. Is it possible to enhance the dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes?
25. Perrut, M. Supercritical fluids applications in the pharmaceutical industry. Stp Pharma Sci. 2003, Vol. 13, pp. 83–91.
26. Perrut, M., Jung, J. and Leboeuf, F. Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes: Part I: Micronization of neat particles. Int. J. of Pharmaceutics. 2005, Vol. 288, 1, pp. 3–10.