

РАЗРАБОТКА СОВМЕЩЕННЫХ ПРОЦЕССОВ СВЕРХКРИТИЧЕСКОЙ СУШКИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ ВЫСОКОПОРИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ

Э.В. Голубев, А.А. Абрамов, П.Ю. Цыганков, Н.В. Меньшутина

Кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва, Российская Федерация, 125047
E-mail: eldgol01@gmail.com, abramovandrey516@gmail.com, pavel.yur.tsygankov@gmail.com, chemcom@muctr.ru

Стерилизация изделий медицинского назначения, фармацевтических препаратов, материалов биотехнологии, пищевых продуктов является крайне актуальной задачей. Существующие методы стерилизации могут приводить к разрушению структуры, изменению химического состава и ухудшению свойств конечных изделий. Особенно это характерно для материалов и изделий, полученных на основе биополимеров, гидрофильных и термолабильных соединений и веществ. В данной работе предлагается совмещенный процесс сверхкритической сушки и стерилизации с добавлением пероксида водорода, как эффективный подход к получению стерильных высокопористых материалов на основе биополимеров. Установлено, что стерильность высокопористых материалов достигается при давлении 120 бар, температуре 40 °С, массовом расходе диоксида углерода (насыщенного перекисью водорода) 500 г/ч, времени процесса в проточном режиме 30 мин.

Ключевые слова: сверхкритическая стерилизация, сверхкритическая сушка, высокопористые материалы, биополимеры, совмещенные процессы

DEVELOPMENT OF COMBINED PROCESSES OF SUPERCRITICAL DRYING AND STERILIZATION OF HIGHLY POROUS MATERIALS

E.V. Golubev, A.A. Abramov, P.Yu. Tsygankov, N.V. Menshutina

Department of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9, Moscow, Russian Federation, 125047
E-mail: eldgol01@gmail.com, abramovandrey516@gmail.com, pavel.yur.tsygankov@gmail.com, chemcom@muctr.ru

Sterilization of medical devices, pharmaceuticals, biotechnology materials, and food products is an extremely urgent task. Existing sterilization methods can lead to the destruction of structure, changes in chemical composition, and deterioration of the properties of the final products. This is especially true for materials and products based on biopolymers, hydrophilic compounds, and thermolabile substances. This work proposes a combined process of supercritical drying and sterilization with the addition of hydrogen peroxide as an effective approach to producing sterile, highly porous materials based on biopolymers. It has been established that sterility of highly porous materials is achieved at a pressure of 120 bar, a temperature of 40 °C, a mass flow rate of carbon dioxide (saturated with hydrogen peroxide) of 500 g/h, and a process time in flow mode of 30 min.

Key words: supercritical sterilization, supercritical drying, highly porous materials, biopolymers, combined processes

Для цитирования:

Голубев Э.В., Абрамов А.А., Цыганков П.Ю., Меньшутина Н.В. Разработка совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации высокопористых материалов. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва)*. 2024. Т. LXVIII. № 2. С. 93–100. DOI: 10.6060/rcj.2024682.13.

For citation:

Golubev E.V., Abramov A.A., Tsygankov P.Yu., Menshutina N.V. Development of combined processes of supercritical drying and sterilization of highly porous materials. *Ros. Khim. Zh.* 2024. V. 68. N 2. P. 93–100. DOI: 10.6060/RCJ.2024682.13.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие новых материалов, которые обладают строго заданными свойствами для решения задач в области медицины, фармацевтики и биотехнологии, обуславливает необходимость в разработке эффективных подходов для достижения их стерильности [1–3]. На сегодняшний день суще-

ствует ряд методов стерилизации, которые одобрены регламентирующими органами и наиболее применимы в промышленном масштабе [4]. Среди них выделяют тепловую или паровую стерилизацию [5], стерилизации окисью этилена [6] и гамма-облучением [7]. На рис. 1 представлены диаграммы, отображающие состояние, прогноз объема мирового рынка и распространение методов стерилизации в мире.

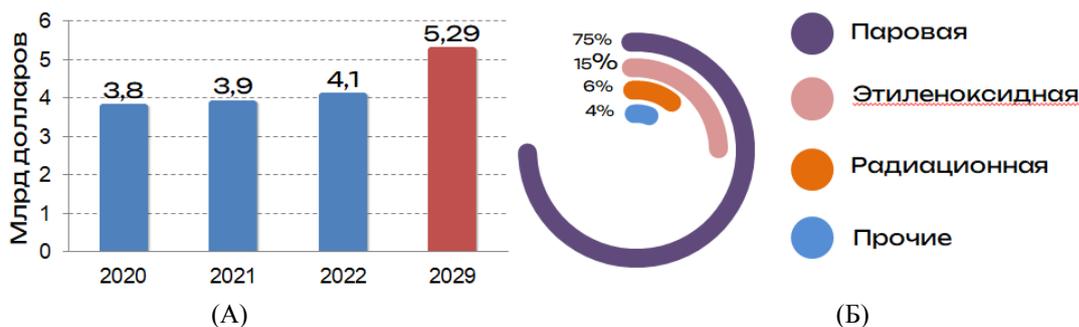


Рис. 1. Состояние и прогноз объема мирового рынка стерилизации (А) и распространение методов стерилизации в мире (Б)

Таблица 1

Основные преимущества и недостатки регламентированных методов стерилизации

Метод стерилизации	Преимущества	Недостатки	Ссылки
Паровая или тепловая стерилизация	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие токсичных веществ 	<ul style="list-style-type: none"> Негативное влияние на структуру и свойства термолабильных материалов 	[9–13]
Стерилизация окисью этилена	<ul style="list-style-type: none"> Проведение процесса при низких температурах Высокая диффузионная способность 	<ul style="list-style-type: none"> Потенциальная опасность при обработке Окись этилена токсична, легковоспламеняема и канцерогенна Высокая продолжительность процесса 	[14–20]
Стерилизация гамма-облучением	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие токсичных веществ Высокая диффузионная способность 	<ul style="list-style-type: none"> Разрушение структуры полимеров и биологических материалов Высокая стоимость 	[21–28]

Однако данные подходы имеют определенные недостатки, которые связаны с разрушающим воздействием стерилизующего агента на структуру и свойства конечных изделий. В наибольшей степени это характерно для материалов и изделий, полученных на основе биополимеров, гидрофильных и термолабильных соединений и веществ. В табл. 1 представлены основные преимущества и недостатки традиционных методов стерилизации [8].

Каждый представленный метод стерилизации имеет свои области применения. Однако, в настоящий момент не существует единого комплексного подхода к стерилизации изделий, кото-

рые получены на основе термолабильных, гидрофильных материалов или материалов биологического происхождения. Таким образом, исследование и развитие методов стерилизации, которые используют мягкие условия и не приводят к разрушению структуры конечных изделий, является крайне актуальной задачей.

Новые методы стерилизации должны обеспечивать соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 14937-2012 «Стерилизация медицинской продукции». В соответствии с данным регламентом разработанный подход должен обладать высокой эффективностью и активностью, высокой проникающей

способностью стерилизующего агента, возможностью воспроизводимости и контроля, должен быть нетоксичен и безопасен, масштабируем и экономически эффективен с целью применения в промышленности.

Согласно описанным требованиям, сверхкритические технологии являются перспективными в области стерилизации изделий биомедицинского назначения. Среди широкого разнообразия сверхкритических флюидов диоксиду углерода посвящено большое количество работ в области адсорбции [29], хроматографии [30], экстракции [31], микронизации [32] и сушки [33]. Сверхкритический диоксид углерода безопасен и обладает высокой проникающей способностью, что позволяет ему диффундировать в сложные структуры и пористые материалы. Благодаря своей низкой реакционной способности, сверхкритический диоксид углерода не вызывает образования свободных радикалов или реакционноспособных соединений, которые могут повлиять на структура и механические свойства материала. Сверхкритические процессы масштабируемы [34–36], а эффективность сверхкритической стерилизации доказана в ряде работ [37, 38].

При проведении сверхкритической стерилизации в среде диоксида углерода интервал рассматриваемых давлений, обычно, составляет от 8 до 40 МПа [39]. В работах [40, 41] экспериментально доказано, что увеличение давления и температуры способствует инактивации микроорганизмов за счет повышения растворимости диоксида углерода, что ускоряет процесс диффузии в клетку через плазматическую мембрану. Однако увеличение давления выше 10 МПа слабо влияет на растворимость диоксида углерода в воде [40], а при давлении около или выше критического, более высокие температуры способствуют снижению растворимости диоксида углерода из-за резкого изменения его плотности [42].

Для увеличения скорости инактивации в сочетании со сверхкритическим диоксидом углерода используются дополнительные стерилизующие агенты. Наиболее эффективным стерилизующим агентом в процессе сверхкритической стерилизации является пероксид водорода, что показано в работе [43].

Однако с целью повышения эффективности производства стерильных изделий медицинского назначения, которые обладают высокопористой структурой, необходимо разрабатывать более энерго- и ресурсоэффективные процессы, а именно совмещенные процессы сверхкритической сушки и стерилизации в одном аппарате. В рамках данной

работы проведена разработка технологической схемы совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации изделий биомедицинского назначения в одном аппарате и проведены экспериментальные исследования, направленные на изучение эффективности данного подхода.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе разработана технологическая схема установки для совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации в одном аппарате. На рис. 2 представлены принципиальная технологическая схема установки (А) и внешний вид установки (Б).

Процесс сверхкритической сушки проводится в соответствии с методикой, описанной в работе [43]. Вентили 8, 11, 12 обеспечивают перевод переключения процессов сушки и стерилизации. В начальный момент времени в аппарате высокого давления 14 и промежуточной емкости 10 устанавливаются необходимые параметры для проведения совмещенных процессов. В ходе процесса сушки, который протекает в проточном режиме, в промежуточной емкости 10 происходит процесс растворения пероксида водорода в сверхкритическом диоксиде углерода. После завершения процесса сушки вентиль 11 перекрывается, вентили 8, 12 открываются с целью проведения процесса сверхкритической стерилизации с дополнительным стерилизующим агентом в проточном режиме.

Давление, температура и продолжительность процесса, при которых достигается стерильность материалов, были определены в работе [44]. В рамках данной работы проводилось исследование влияния массового расхода диоксида углерода на конечные характеристики получаемых материалов. Варьирование осуществлялось в диапазоне от 200 г/ч до 1000 г/ч.

Экспериментальные исследования проводились на материалах, полученных в соответствии с методикой, представленной в работе [45]. В данной работе в качестве стерилизуемых объектов была рассмотрена композиция альгинат натрия-желатин. Были получены гидрогели на основе 2 масс.% альгината натрия и 2 масс.% желатина с массовым соотношением 2:3, соответственно. Гелеобразование альгината натрия в полученной смеси проводилось с помощью 2 масс.% раствора хлорида кальция, гелеобразование желатина – 0,01 масс.% раствором глутарового альдегида. Впоследствии полученные гидрогели подвергались сушке в среде сверхкритического флюида и дальнейшей стерилизации в соответствии с разработанной технологической схемой (рис. 3).

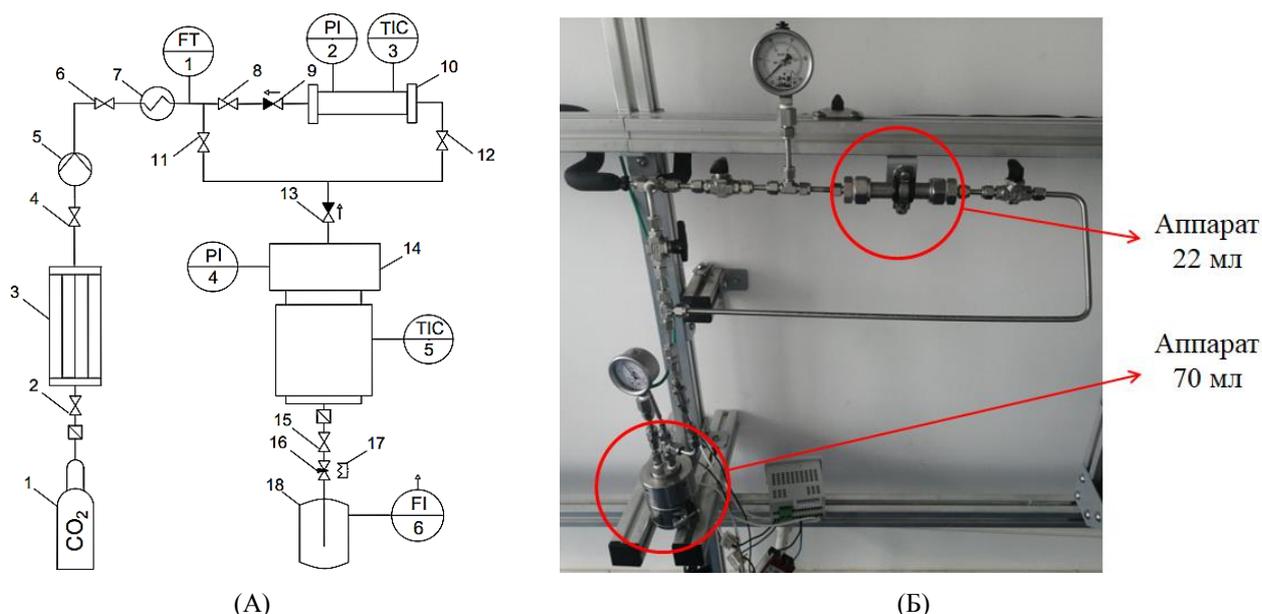


Рис. 1. Принципиальная технологическая схема установки для проведения совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации (А): 1 – баллон с диоксидом углерода; 3 – конденсатор; 5 – насос; 7 – теплообменник; 10 – промежуточная емкость 22 мл; 14 – аппарат высокого давления 70 мл; 17 – нагревательный элемент; 18 – сепаратор; 2, 4, 6, 8, 11, 12, 15 – запорные вентили; 9, 13 – обратные клапаны; 16 – регулирующий вентиль; FT1 – кориолисовый расходомер; PI2, PI4 – датчики давления; TIC3, TIC5 – датчики и регуляторы температуры; FI6 – ротаметр и внешний вид установки для проведения совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации (Б)

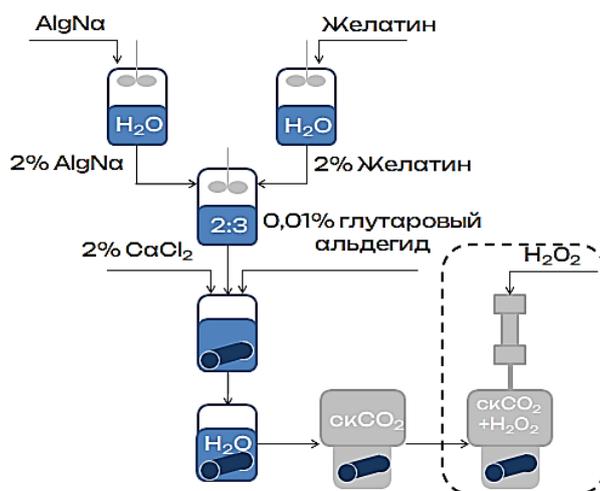


Рис. 2. Схема процесса получения и стерилизации высокопористого материала

Эффективность процесса стерилизации оценивалась в соответствии с МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред» и ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность».

Питательная среда была получена путем растворения 31 г сухого порошка тиогликолевой среды в 1 л дистиллированной воды с последующим кипячением в течении 2 мин и фильтрацией. Далее проводилось титрование полученной тиогликолевой среды раствором HCl до значения pH = 7,10. После этого среда переносилась в стерильные колбы, закрытые ватно-марлевыми пробками, и

подвергалась стерилизации в автоклаве Stegler VK-18 при температуре 121 °С и давлении 1 ати в течение 15 мин.

Полученные материалы на основе альгината натрия и желатина, после завершения процесса сверхкритической стерилизации при различном массовом расходе диоксида углерода помещались в колбы со средой в стерильных условиях. Работы проводились в ПЦР-боксе Biosan UVC/T-B-AR с УФ-рециркулятором. После этого колбы с материалами помещались в термостат и оставляли на 14 сут. при температуре 37 °С.

Учет результатов проводился ежедневно визуально в течение 14 сут. инкубации. Наличие роста микроорганизмов оценивалось по появлению мутности, отдельных шарообразных колоний и других микроскопических изменений в среде. Выявленный рост микроорганизмов подтверждался микрокопированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данной работы была разработана технологическая схема установки для проведения совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации изделий биомедицинского назна-

чения в одном аппарате. На установке были проведены экспериментальные исследования, направленные на определение эффективности рассматриваемого процесса и оценки влияния параметров сверхкритической стерилизации, в частности массового расхода диоксида углерода, на конечные характеристики получаемых материалов.

На основании проведенных экспериментальных исследований было установлено, что при понижении давления с 120 бар до 110 бар, наблюдается процесс конденсации дополнительного стерилизующего агента (пероксида водорода), вследствие снижения его растворимости в сверхкритическом диоксиде углерода (рис. 4).

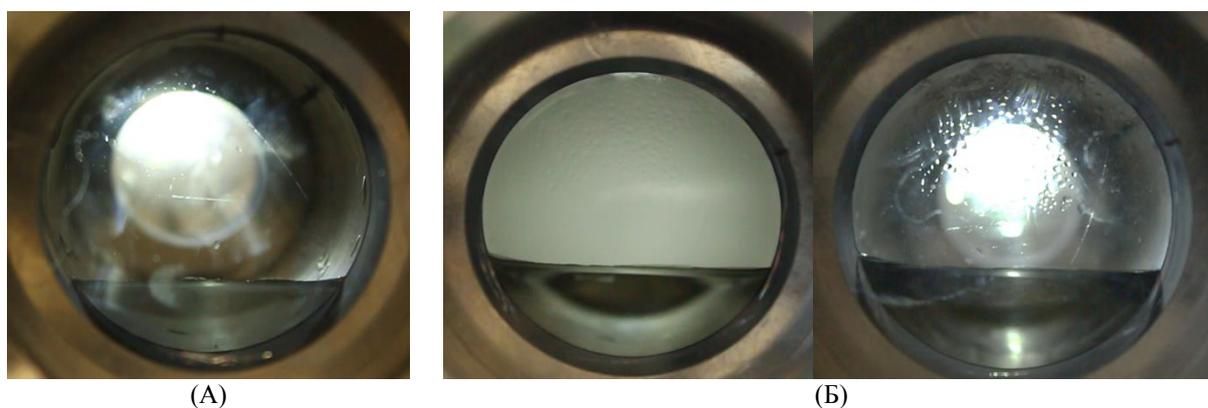


Рис. 3. Конденсация пероксида водорода при понижении давления: А – 120 бар; Б – 110 бар

По рис. 4 видно, что при понижении давления в системе с 120 до 110 бар образуется туман, вследствие конденсации пероксида водорода. На стекле образуются капли конденсата. Из этого следует, что необходимо строгое поддержание параметров процесса, как в промежуточной емкости, в которой происходит растворение пероксида водорода, так и в реакторе высокого давления, в котором непосредственно происходят совмещенные процессы сушки и стерилизации. Необходимо исключить возможность понижения давления на протяжении всего процесса с целью предотвращения разрушения пористой структуры вследствие возникновения сил капиллярного напряжения.

Результаты экспериментальных исследований о влиянии массового расхода в процессе сверхкритической стерилизации продемонстрировали стерильность конечных изделий при массовом расходе смеси пероксид водорода-сверхкритической диоксид углерода 500 г/ч и продолжительности процесса в проточном режиме 30 мин. При массовом расходе 200 г/ч и времени воздействия 30 мин и наблюдалось разрушение структуры высокопористых материалов, что может быть связано с оса-

ждением пероксида водорода во внутренней структуре и его конденсацией. Увеличение массового расхода до 1000 г/ч для рассматриваемых образцов приводит к контаминации питательной среды на 3 сутки инкубирования, что свидетельствует об отсутствии стерильности конечных изделий. Однако, стоит отметить, что с целью дальнейшего исследования процесса сверхкритической стерилизации и повышения эффективности необходимо провести варьирование времени процесса при различном массовом расходе, рассмотреть возможность проведения процесса в стационарном режиме при изменении концентрации пероксида водорода в промежуточной емкости.

ВЫВОДЫ

В рамках данной работы предложена технологическая схема установки для проведения совмещенных процессов сверхкритической сушки и стерилизации, состоящая из аппаратов высокого давления объемом 70 мл и 22 мл. На предложенной установке были проведены экспериментальные исследования, направленные на определение эффективности процесса и влияния параметров его про-

ведения с целью достижения стерильности материалов.

На основании экспериментальных исследований установлено, что стерильность высокопористых материалов на основе комбинации альгинат натрия-желатин достигается при массовом расходе 500 г/ч и времени проведения процесса в проточном режиме 30 мин, давление 120 бар и температуре 40 °С.

Предложенный в рамках данной работы подход к проведению совмещенных процессов сушки и стерилизации в среде сверхкритического

флюида является перспективным к формированию стерильных изделий с высокопористой внутренней структурой.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №23-73-01216.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов А.М., Морозова А.Д., Беляк М.А., Замана Ю.А., Жуков С.В. Вестник новых медицинских технологий. 2022. № 4. С. 107–116.
2. Гармонов С. Ю., Нурисламова Г. Р., Фатхуллин Р. Р., Горюнова С. М. Актуальные проблемы современности. 2006. № 6. С. 294–305.
3. Федотов А.Е. Фармацевтические технологии и упаковка. 2014. № 9(247). С. 38–41.
4. Бурак Л.Ч. The scientific heritage. 2022. № 89. С. 106–124.
5. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Сухая Г.Н., Ярмоленко М.А., Рогачев А.А., Рогачев А.В. Проблемы здоровья и экологии. 2013. Т. 36. № 2. С. 129–134.
6. Немойкина А.Л., Бабкина О.В., Алексеенко К.В., Вайтулевич Е.А. Вестник Томского государственного университета. 2014. № 382. С. 230–233.
7. Воробьев В., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Черный А.Ж. Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 3. С. 134–147.
8. William A. Rutala, David J. Weber. American Journal of Infection Control. 2023. V. 51. P. 82–95.
9. Демирова А.Ф., Ахмедов М.Э., Алиева А.Н., Рахманова М.М., Пиняскин В.В. Проблемы развития АПК региона. 2020. Т. 43. № 3. С. 164–168.
10. Dai Z., Ronholm J., Tian Y., Sethi B., Cao X. Journal of Tissue Engineering. 2016. V. 7. P. 1–8.
11. Ryouhei Masuishi, Hirokazu Fukuda, Haruhiko Murase. IFAC Proceedings Volumes. 2013. V. 46. N. 4. P. 293–296.
12. Qiu Q.-Q., Sun W.-Q., Connor J. Comprehensive Biomaterials. 2011. V. 4. P. 127–144.
13. Rogers W.J. Sterilisation of Biomaterials and Medical Devices. 2012. P. 20–55.
14. Громоздов Г.Г. Обзор зарубежной литературы. 1957. № 22(8). С. 57–60.
15. Hideharu shintani. Biocontrol Science. 2017. V. 22. N.1. P. 1–16.
16. Тетерина В.К., Морозова Е.С. Молодежный Вестник УГАТУ. 2022. № 1 (26). С. 77–83.
17. Bandna Bharti, Hanliang Li, Zhaoyong Ren, Rongshu Zhu, Zhenye Zhu. Chemosphere. 2022. N. 308. P. 136404.
18. França R., Mbeh D.A., Samani T.D., Le Tien C., Mateescu M.A., Yahia L., Sacher E. Journal of Biomedical Materials

REFERENCES

1. Morozov A.M., Morozova A.D., Belyak M.A., Zamana Yu.A., Zhukov S.V. Bulletin of new medical technologies. 2022. N 4. P. 107–116.
2. Harmonov S. Yu., Nurislamova G. R., Fatkhullin R. R., Goryunova S. M. Actual problems of modernity. 2006. N 6. P. 294–305.
3. Fedotov A.E. Pharmaceutical technologies and packaging. 2014. N 9(247). P. 38–41.
4. Burak L.Ch. The scientific heritage. 2022. No. 89. P. 106–124.
5. Tapalsky D.V., Osipov V.A., Sukhaya G.N., Yarmolenko M.A., Rogachev A.A., Rogachev A.V. Problems of health and ecology. 2013. V. 36. N 2. P. 129–134.
6. Nemoikina A.L., Babkina O.V., Alekseenko K.V., Vaitulevich E.A. Bulletin of Tomsk State University. 2014. N 382. P. 230–233.
7. Vorobyov V., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Cherny A.J. Traumatology and orthopedics of Russia. 2017. V. 23. N 3. P. 134–147.
8. William A. Rutala, David J. Weber. American Journal of Infection Control. 2023. V. 51. P. 82–95.
9. Demirova A.F., Akhmedov M.E., Alieva A.N., Rakhmanova M.M., Pinyaskin V.B. Problems of the development of the agro-industrial complex of the region. 2020. V. 43. N 3. P. 164–168.
10. Dai Z., Ronholm J., Tian Y., Sethi B., Cao X. Journal of Tissue Engineering. 2016. V. 7. P. 1–8.
11. Ryouhei Masuishi, Hirokazu Fukuda, Haruhiko Murase. IFAC Proceedings Volumes. 2013. V. 46. N 4. P. 293–296.
12. Qiu Q.-Q., Sun W.-Q., Connor J. Comprehensive Biomaterials. 2011. V. 4. P. 127–144.
13. Rogers W.J. Sterilisation of Biomaterials and Medical Devices. 2012. P. 20–55.
14. Gromozdov G.G. Review of foreign literature. 1957. N 22(8). P. 57–60.
15. Hideharu shintani. Biocontrol Science. 2017. V. 22. N 1. P. 1–16.
16. Teterina V.K., Morozova E.S. Youth Bulletin of UGATU. 2022. N 1 (26). P. 77–83.
17. Bandna Bharti, Hanliang Li, Zhaoyong Ren, Rongshu Zhu, Zhenye Zhu. Chemosphere. 2022. N 308. P. 136404.
18. França R., Mbeh D.A., Samani T.D., Le Tien C., Mateescu M.A., Yahia L., Sacher E. Journal of Biomedical Materials

- Research Part B: Applied Biomaterials. 2013. V. 101. № 8. P. 1444–1455.
19. *Niki Karipidou, Anastasios-Nektarios Tzavellas, Nestor Petrou, Chrysoula Katrilaka, Konstantinos Theodorou, Maria Pitou, Eleftherios Tsiridis, Theodora Choli-Papadopoulou, Amalia Aggeli.* Materials Today: Proceedings. 2023. N. 93. P. 1–8.
 20. *Catherine J. Shelp.* Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024. V. 4. P. 489–496.
 21. *Кобялко В.О., Пименов Е.П.* Актуальные вопросы сельскохозяйственной радиобиологии. 2019. № 2. С. 119–130.
 22. *Розанов В. В., Николаева А. А., Матвейчук И. В., Беловусов А. В., Юров Д. С., Чернышев А. П.* Ученые записки физического факультета московского университета. 2019. № 2. 1920303.
 23. *Калашников В.В., Гордеев А.В., Павлов Е.П., Бушманов Ю.А.* Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 4. С. 844–849.
 24. *Махмутова Г.М., Лисаневич М.С.* Аллея науки. 2018. Т. 3. № 11(27). С. 540–543.
 25. *Рыклин Д.Б., Демидова М.А., Черников И.И.* Дизайн, технологии и инновации в текстильной и легкой промышленности: сборник материалов Международной научно-технической конференции. Москва. 2022. Ч. 1. С. 36–39.
 26. *Вахитов М.Р., Докучаева И.С.* Наука и образование XXI века: сборник материалов Международной научно-технической конференции. 2013. Ч. 4. С. 92–94.
 27. *Meyer M., Prade I., Leppchen-Fröhlich K., Felix A., Herdegen V., Haseneder R., Repke J.-U.* The Journal of Supercritical Fluids. 2015. V. 102. P. 32–39.
 28. *Hara M.* Biomedical Materials & Devices. 2023. V. 1. N 2. P. 587–604.
 29. *Комарова Д.С., Демкин К.М., Мочалова М.С., Ловская Д.Д.* Рос. хим. ж. 2023. Т. LXVII. № 2. С. 59–66.
 30. *Меньшутина Н.В., Казеев И.В., Артемьев А.И., Бочарова О.А., Худеев И.И.* Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2021. Т. 64. № 6. С. 4–19. DOI: 10.6060/ivkkt.20216406.6405.
 31. *Генши К.В., Генши Т.С., Базарнова Н.Г.* Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2018. Т. 13. № 3. С. 45–55.
 32. *Воробей А.М., Паренаго О.О.* Журнал физической химии. 2021. Т. 95. № 3. С. 300–311.
 33. *Голубев Э.В., Суслова Е.Н., Лебедев А.Е.* Рос. хим. ж. 2023. Т. 67. № 2. с. 37–44.
 34. *Tsygankov P.Yu., Khudeev I.I., Lebedev A.E., Lebedev E.A., Menshutina N.V.* Chemical engineering transactions. 2018. V. 70. P. 877–882.
 35. *Lebedev A.E., Katalevich A.M., Menshutina N.V.* The journal of Supercritical Fluids. 2015. V. 106. P. 122–132.
 36. *Lebedev A.E., Lovskaya D.D., Menshutina N.V.* The journal of Supercritical Fluids. 2021. V. 174. P. 105238.
 37. *Газизов Р.А., Шамсетдинов Ф.Н.* Традиционные и сверхкритические методы стерилизации медицинских изделий. 2018. Т. 43. № 7. С. 5–9.
 38. *Soares G.C., Learmonth D.A., Vallejo M.C., Davila S.P., González P., Sousa R.A., Oliveira A.L.* Materials Science and Engineering. 2019. T. 99. C. 520–540.
 39. *Hossain Md.S., Nik Norulaini N.A., Banana A.A., Mohd Zulkhairi A.R., Ahmad Naim A.Y., Mohd Omar A.K.* Chemical Engineering Journal. 2016. V. 296. P. 173–181.
- Research Part B: Applied Biomaterials. 2013. V. 101. N 8. P. 1444–1455.
19. *Niki Karipidou, Anastasios-Nektarios Tzavellas, Nestor Petrou, Chrysoula Katrilaka, Konstantinos Theodorou, Maria Pitou, Eleftherios Tsiridis, Theodora Choli-Papadopoulou, Amalia Aggeli.* Materials Today: Proceedings. 2023. N 93. P. 1–8.
 20. *Catherine J. Shelp.* Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024. V. 4. P. 489–496.
 21. *Kobyalko V.O., Pimenov E.P.* Topical issues of agricultural radiobiology. 2019. N 2. P. 119–130.
 22. *Rozaov V. V., Nikolaeva A. A., Matveychuk I. V., Belousov A.V., Yurov D. S., Chernyaev A. P.* Scientific notes of the faculty of physics of moscow university. 2019. N 2. 1920303.
 23. *Kalashnikov V.V., Gordeev A.V., Pavlov E.P., Bushmanov Yu.A.* Saratov Scientific Medical Journal. 2014. V. 10. N 4. P. 844–849.
 24. *Makhmutova G.M., Lisanevich M.S.* Alley of Science. 2018. V. 3. N 11(27). P. 540–543.
 25. *Ryklin D.B., Demidova M.A., Chernikov I.I.* Design, technologies and innovations in textile and light industry: proceedings of the International Scientific and Technical Conference. Moscow. 2022. Part 1. P. 36–39.
 26. *Vakhitov M.R., Dokuchaeva I.S.* Science and education of the XXI century: collection of materials of the International Scientific and technical Conference. 2013. Ch. 4. P. 92–94.
 27. *Meyer M., Prade I., Leppchen-Fröhlich K., Felix A., Herdegen V., Haseneder R., Repke J.-U.* The Journal of Supercritical Fluids. 2015. V. 102. P. 32–39.
 28. *Hara M.* Biomedical Materials & Devices. 2023. V. 1. N 2. P. 587–604.
 29. *Komarova D.S., Demkin K.M., Mochalova M.S., Lovskaya D.* Ros. Khim. Zh. 2023. V. LXVII. N 2. P. 59–66.
 30. *Menshutina N.V., Kazeev I.V., Artemyev A.I., Bocharova O.A., Khudeev I.I.* ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]. 2021. V. 64. N 6. P. 4–19. DOI: 10.6060/ivkkt.20216406.6405.
 31. *Gensh K.V., Gensh T.S., Bazarnova N.G.* Supercritical fluids: theory and practice. 2018. V. 13. N 3. P. 45–55.
 32. *Vorobey A.M., Parenago O.O.* Journal of Physical Chemistry. 2021. V. 95. No. 3. P. 300–311.
 33. *Golubev E.V., Suslova E.N., Lebedev A.E.* Ros. Khim. Zh. 2023. V. 67. N 2. P. 37–44.
 34. *Tsygankov P.Yu., Khudeev I.I., Lebedev A.E., Lebedev E.A., Menshutina N.V.* Chemical engineering transactions. 2018. V. 70. P. 877–882.
 35. *Lebedev A.E., Katalevich A.M., Menshutina N.V.* The journal of Supercritical Fluids. 2015. V. 106. P. 122–132.
 36. *Lebedev A.E., Lovskaya D.D., Menshutina N.V.* The journal of Supercritical Fluids. 2021. V. 174. P. 105238.
 37. *Gazizov R.A., Shamsetdinov F.N.* Traditional and supercritical methods of sterilization of medical devices. 2018. V. 43. N 7. P. 5–9.
 38. *Soares G.C., Learmonth D.A., Vallejo M.C., Davila S.P., González P., Sousa R.A., Oliveira A.L.* Materials Science and Engineering. 2019. V. 99. P. 520–540.
 39. *Hossain Md.S., Nik Norulaini N.A., Banana A.A., Mohd Zulkhairi A.R., Ahmad Naim A.Y., Mohd Omar A.K.* Chemical Engineering Journal. 2016. V. 296. P. 173–181.

40. Furukawa S., Watanabe T., Koyama T., Hirata J., Narisawa N., Ogihara H., Yamasaki M. *Food Control*. 2009. V. 20. N 1. P. 53–58.
41. Garcia-Gonzalez L., Geeraerd A.H., Spilimbergo S., Elst K., Van Ginneken L., Debevere J., Van Impe J.F., Devlieghere F. *International Journal of Food Microbiology*. 2007. V. 117. N 1. P. 1–28.
42. Tomasko D.L., Li H., Liu D., Han X., Wingert M.J., Lee L.J., Koelling K.W. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2003. V. 42. N 25. P. 6431–6456.
43. Menshutina N., Abramov A., Tsygankov P., Lovskaya D. *Gels*. 2021. No 7(3). P. 92–104.
44. Абрамов А.А. Процессы и аппараты 3D-печати изделий медицинского назначения: диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата технических наук: 2.6.13: утв. 11.03.2024. М., 2024. 180 с.
45. Абрамов А.А., Окишева М.К., Серeda О.А., Цыганков П.Ю., Меньшутина Н.В. *Химическая промышленность сегодня*. 2024. № 1. С. 10–16.
40. Furukawa S., Watanabe T., Koyama T., Hirata J., Narisawa N., Ogihara H., Yamasaki M. *Food Control*. 2009. V. 20. N 1. P. 53–58.
41. Garcia-Gonzalez L., Geeraerd A.H., Spilimbergo S., Elst K., Van Ginneken L., Debevere J., Van Impe J.F., Devlieghere F. *International Journal of Food Microbiology*. 2007. V. 117. N 1. P. 1–28.
42. Tomasko D.L., Li H., Liu D., Han X., Wingert M.J., Lee L.J., Koelling K.W. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2003. V. 42. N 25. P. 6431–6456.
43. Menshutina N., Abramov A., Tsygankov P., Lovskaya D. *Gels*. 2021. N 7(3). P. 92–104.
44. Abramov A.A. Processes and devices of 3D printing of medical devices: dissertation work for the degree of candidate of technical sciences: 2.6.13: approved 03/11/2024. M., 2024. 180 p.
45. Abramov A.A., Okisheva M.K., Sereda O.A., Tsygankov P.Yu., Menshutina N.V. *Chemical industry today*. 2024. N 1. P. 10–16.

*Поступила в редакцию 08.03.2024
Принята к опубликованию 12.06.2024*

*Received 08.03.2024
Accepted 12.06.2024*