

文章编号:1008-0244(2002)04-0085-06

# 超临界溶液快速膨胀技术在 微细颗粒制备中的应用

刘娜<sup>1,2</sup>, 余德顺<sup>1</sup>, 万固存<sup>1</sup>

(1. 中国科学院地球化学研究所, 贵州 贵阳 550002; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

**摘要:**超临界溶液快速膨胀技术是近三十年来发展起来的新技术。本文对该技术制备微细颗粒原理作了简要的介绍, 对国内外该技术制备超细粉体装置进行了较为详细的分析, 并综述了该领域的研究现状和主要成果。

**关键词:**超临界溶液快速膨胀; 微细颗粒; 实验装置; 研究现状

**中国分类号:**TQ028 **文献标识码:**A

超临界流体技术的发展已有一百多年的历史。随着人们对超临界流体性质认识的不断深入, 它的应用已逐渐从萃取、化学反应等较传统领域延伸到微细颗粒制备的崭新领域。这一领域有两个研究比较深入并很有应用前景的技术, 即超临界溶液快速膨胀技术和气体抗溶剂结晶技术。本文介绍了前者, 超临界溶液快速膨胀法(RESS)制备微细颗粒。利用这种技术可在较温和的操作条件、较小的温降条件下得到比传统气流粉碎法小的、均一且不含溶剂的微细颗粒。目前, 国外在此领域有较多的研究和报道, 主要集中于有机物/药物、聚合物、无机物/硅酸盐等微细颗粒制备方面。国内在这方面还未开展较为广泛的工作, 见到的报道也不是很多, 主要有一些关于包裹体、药物、无机物的研究。

## 1 基本原理

RESS法制备微细颗粒主要是利用溶质的溶解度随超临界流体密度变化的关系, 当从超临界流体状态迅速膨胀到低压、低温的气体状态, 溶质的溶解度急剧下降, 这个转变使溶质迅速成核和生长成为微粒而沉积<sup>[1]</sup>。只有当固体溶质在超临界溶剂中有一定的溶解度, 在快速膨胀过程中能形成稳定的固-液平衡态时, RESS过程才能顺利进行。因此对于不同的溶质, 要用不同的超临界溶剂。目前已研究过的RESS过程溶剂有CO<sub>2</sub>、CHF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>(丙烯)、C<sub>3</sub>H<sub>12</sub>、CHClF<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>+CHClF<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH

等。影响粉体尺寸和形状的因素主要有: 溶解温度、溶解压力(两者均可控制溶质的溶解度)、预膨胀温度、膨胀后温度(收集室温度)、预膨胀压力(一般不等于溶解压力)、膨胀后压力(收集室压力)、溶质的溶解度、喷嘴的几何形状和尺寸、喷射长度以及超临界溶液在喷嘴处的流速等。这些影响因素之间有一定的关联。

## 2 实验装置

RESS法制备微细颗粒装置由四个单元组成: 冷冻单元, 泵压单元, 溶解单元和收集单元。超临界流体萃取装置也是由这四个单元组成, 两者的前三个单元基本相同, 可通用, 都是由贮气罐、冷冻机、加压泵及萃取釜组成。但第四个单元, 收集单元却完全不同。萃取装置由分离釜、缓冲釜及转子流量计组成, 微细颗粒制备装置则由收集室、喷嘴、流量计等组成。因此, 本文着重讨论收集单元装置的特点。

喷嘴是收集单元中的关键部件。现在研究较多的有两类, 即毛细管喷嘴和多孔烧结板喷嘴, 材料可以是石英玻璃或不锈钢。在多孔烧结板喷嘴装置中, 为控制超临界流体的流速, 在烧结板前、后均放置不同直径的节流阀。研究表明<sup>[2]</sup>, 用多孔烧结板喷嘴可得到比毛细管喷嘴粒径小的微细颗粒, 且烧结板的孔径越小, 得到的粉体平均粒径越小。值得一提的是, 超临界溶液在喷嘴处压力闪降的节流喷射过程会导致温度的急剧下降, 因此, 在喷嘴处必须采取加热措施, 避免喷嘴堵塞。

Alessi<sup>[3]</sup>等所用RESS装置见图1, 喷嘴是毛细管喷嘴。此实验装置考虑比较周全。通过部分打开

收稿日期: 2002-04-08; 修回日期: 2002-07-19

第一作者简介: 刘娜(1978—), 女, 硕士研究生, 生物资源开发与精细化工。

V<sub>4</sub> 阀,可控制超临界溶液的溶解度。在喷嘴前安装一预热装置以调节超临界溶液的预膨胀温度,弥补

从萃取釜到喷嘴传输过程中的热损失。把 N<sub>2</sub> 或 CO<sub>2</sub> 注入收集室中以避免溶剂冷凝和控制膨胀后压力。

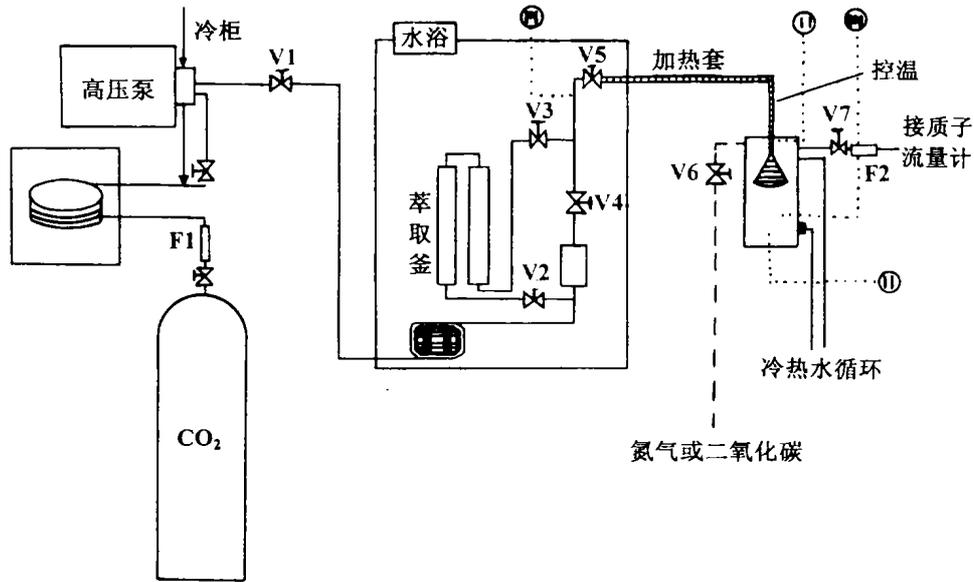


图1 超临界流体快速膨胀技术制备微细颗粒装置<sup>[3]</sup>

Fig. 1. Apparatus of micronization by RESS technology.

Sun<sup>[4]</sup>等在制备无机半导体纳米材料时所用RESS装置与以上装置有一主要区别,即将超临界溶液膨胀到液体中而不是气体中。因此收集室中充满液体,且喷嘴儿向上喷射。有些溶质在超临界溶剂中的溶解度很小,需要加入共溶质以增加其溶解度。此时RESS装置一般要用两个萃取釜。先使共溶质溶解在一个萃取釜中,再将这一超临界溶液通入溶质所在的另一萃取釜中,迅速增加溶质的溶解度。

收集室中距喷嘴一定距离还需放置收集板,

根据实验目的超细粉体及下一步实验方案的不同可选择不同材料和形状的收集板,如载玻片等。且收集板放置的方向一般与喷射方向成一定角度。

由于膨胀前溶质在超临界溶剂中的溶解度是影响微细颗粒大小和形状的重要因素,且是决定RESS实验热力学条件的重要依据,因此在制备超细粉体前测得溶解度是一项非常重要的工作。在此也简单介绍一下所需的装置(见图2)。

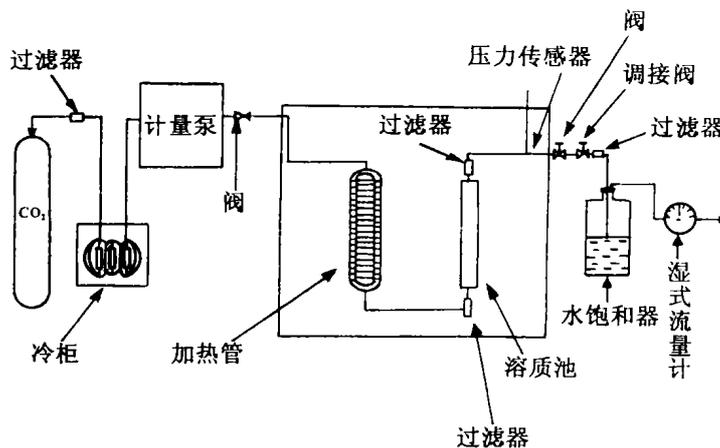


图2 测定溶质在超临界流体中的溶解度装置<sup>[3]</sup>

Fig. 2. Solubility apparatus.

在溶质池中(相当于超临界萃取装置的萃取釜),溶质在超临界溶剂中充分溶解,溶质池的上下端放置玻璃棉以消除夹带效应。离开溶质池的超临界溶液通过过滤器( $D = 0.5\mu\text{m}$ )以避免物理夹带。在调节阀处压力闪降为大气压,使溶质迅速析出。将溶质冲入水饱和器中,通过调节阀的超临界溶剂流经水饱和器后进入湿式流量计。只要测得在水饱和器中的溶质质量及流经湿式流量计的溶剂质量,经过一定的修正即可得知溶质的溶解度。

### 3 研究现状和主要成果

#### 3.1 有机化合物(不包含药物)

Domingo 等<sup>[2]</sup>研究了苯甲酸超细粉体的制备。用多孔不锈钢烧结板喷嘴(孔径为几微米)可制得平均粒径小于  $1\mu\text{m}$  的多平面等轴细粉。用毛细管喷嘴一般得到平均粒径在  $2\mu\text{m} \sim 6\mu\text{m}$  的细粉。说明用多孔烧结板喷嘴能得到更小的细粉。

Griscik<sup>[5]</sup>等研究了正二十八碳烷超细粉体制备。研究表明:预膨胀温度对颗粒粒径、粒径分布有较大影响。温度升高,粉体平均粒径减小,粒径分布变窄。此结果与 Liu 等<sup>[6]</sup>的研究结果相反,说明预膨胀温度对粒径的影响方向并不确定,这主要是由温度对溶质溶解度的影响方向决定;预膨胀压力对颗粒尺寸无重大影响。Liu 研究了萘 + SCFCO<sub>2</sub> 体系中预膨胀温度、膨胀后温度及压力,萘的溶解度和喷嘴孔径对颗粒粒径的影响。预膨胀温度升高,萘的溶解度降低则颗粒粒径增大;膨胀后温度降低则颗粒粒径变小,这与大多数实验结果相一致;膨胀后压力及喷嘴孔径在此实验条件下对颗粒大小影响不明显。Tai 等<sup>[7]</sup>也研究了萘微细颗粒的制备。Liu 主要侧重于 RESS 技术在有机物晶体分离中的应用研究。他们分析了各种 RESS 操作条件对萘、菲分离和颗粒形状的影响。较高的膨胀前、后温度使所得混合颗粒中萘含量的增加值远远高于膨胀前萘的浓度对其含量的影响;通过降低溶质溶解度和提高膨胀后温度,可使颗粒的平均粒径增大;不断增加超临界溶液中菲的含量,使颗粒的形状由扁平形向针状变化,实验可得到几乎为纯的萘颗粒(摩尔分数 0.960)。Liu 等<sup>[8]</sup>还研究了蒽 + 菲体系的 RESS 过程。

Tepper 等<sup>[9]</sup>对化学增感剂—聚-二甲基硅氧烷微细颗粒制备进行了研究。现在对野外便携式

化学增感器有很大需求,这些增感器可用于化学毒气试剂、工业污染物和有害废物的鉴定。使用便携式化学增感器比传统的实验室分析装置节省相当的财力和时间。Tepper 研究了用 RESS 技术将聚-二甲基硅氧烷微细颗粒包覆在化学增感器装置上。

Domingo 等<sup>[10]</sup>研究了共溶质对喷出颗粒的影响,使用共溶质主要有两个目的:提高溶质的溶解度和改变颗粒形状。为了避免共溶质也一并沉积出来,必须在较低的共溶质浓度和较高的膨胀后压力下进行实验。

Simon 等<sup>[11]</sup>研究了聚 1,1,2,2-四氢全氟丙烯酸酯微细颗粒制备。该研究得到粒径在  $0.3 \sim 50\mu\text{m}$  的微细颗粒和  $0.3 \sim 2.0\mu\text{m}$  的纤维。

Luca 等<sup>[12]</sup>利用 RESS 技术制备了生物相容性聚合物微细颗粒。生物相容性及生物可降解性聚合物微细颗粒在医药方面的应用逐渐增加。这些材料可广泛应用于缝合线及药物植入剂,以治疗骨折,做成皮肤植入剂及药物缓释剂,并可促进皮肤再生。本研究工作获得了粒径在  $10\mu\text{m}$  以下的微细颗粒。

#### 3.2 药物

由于 RESS 技术制备药物微细颗粒是在低温和惰性条件下进行的,避免了传统方法引起的药物在较高温度下发生化学分解或使用较多有机溶剂的情况,近年来逐渐受到国内外的关注。但国内用此技术制备药物微细颗粒的报道还不多,仅查到有限的几篇。国外较早的有 Chang<sup>[13]</sup>所进行的  $\beta$ -胡萝卜素( $\text{C}_2\text{H}_4$  溶剂)微细颗粒制备。Reverchon<sup>[14]</sup>进行的灰黄霉素( $\text{CHF}_3$  溶剂)微细颗粒制备等。

近几年 Alessi 等<sup>[3]</sup>研究了两种甾体药物—黄体酮和甲羟孕酮微细颗粒的制备。这两种药物均是某些重要的生物合成药品的中间体(原料)。医学研究表明这些生物合成药的药效与药品尺寸和总表面积关系密切。因此研究这两种甾体药物微细颗粒的制备就显得尤为重要。实验分析了预膨胀温度、压力和喷嘴尺寸对微细颗粒形状和性质的影响。喷嘴直径越小,得到平均粒径越小的颗粒;膨胀后压力变小,颗粒粒径逐渐变小,且不同压力下得到颗粒形状差别很大;颗粒粒径随膨胀后温度增加而增大,降低而减小。

Charoenchaitrakool<sup>[15]</sup>等研究了布洛芬微细颗粒的制备。布洛芬在肠胃道中的溶解率很小,当

将其做成细粉后可大大提高它的溶解率,从而提高药效并节省资源。在此实验条件下,喷射距离(从喷嘴到收集板的距离)增加导致颗粒尺寸和颗粒聚集度的减小,预膨胀压力和喷嘴长度对颗粒大小和形状影响不大。实验得到平均粒径 $< 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒。

华东理工大学的陈鸿雁等<sup>[16-18]</sup>利用 RESS 技术制备了灰黄霉素微细颗粒。他们用超临界  $\text{CO}_2$  做溶剂。由于灰黄霉素处于反常冷凝区,因此,预膨胀温度、喷嘴温度、溶解后温度以及膨胀室温度的影响都与在正常冷凝区内操作的 RESS 过程相反,但压力的影响相同。他们通过 RESS 过程得到 95% 的粒度小于  $5 \mu\text{m}$  的灰黄霉素颗粒。

陈兴权<sup>[19]</sup>等进行了 RESS 技术制备中药  $\alpha$ -细辛醚及西药布洛芬微细颗粒的研究工作。实验结果表明:在此实验条件下,预膨胀压力对布洛芬颗粒粒径的影响非常明显,压力升高,所得晶体尺寸减小;在研究范围内,预膨胀温度升高,制备的颗粒平均粒径增大;喷嘴直径越小,所得微粒的平均粒径越小。他们用此方法制备的  $\alpha$ -细辛醚和布洛芬微细颗粒,平均粒径在  $4 \sim 26 \mu\text{m}$ 。

采用 RESS 技术制得的微细颗粒粒径一般在微米或亚微米级,其作为药物最大的优势是一方面大大提高了药物的吸收和生物利用度,而不改变原有药物的药性。另一方面又可大量节约药材资源,使全成分入药成为可能<sup>[20]</sup>。因此,可利用此方法制备中药微细颗粒,为中药走向现代化和国际化作出贡献。

### 3.3 无机物

Sun<sup>[4]</sup>等研究了半导体  $\text{PbS}$ 、 $\text{CdS}$  纳米材料的制备。半导体纳米材料的电子和光电子性质和相应的大颗粒完全不同<sup>[21]</sup>。可用作光电装置和光催化系统中的催化剂。用传统的混合法制备需要其它试剂及后续处理,例如选择性沉淀以获得所

需性质的纳米颗粒<sup>[22]</sup>。用 RESS 法不存在这些问题,且能得到相对粒径分布较窄的纳米级颗粒。此处所用 RESS 法与传统的 RESS 法还有两个区别:一是将超临界溶液喷射到溶液中而不是气体中;二是使用了一个反应系统,一种反应物溶解在超临界溶液中,另一种则溶在液体接收溶液中,在液体接收溶液中一般要加入使纳米颗粒形成稳定悬浮的稳定剂,如 PVP 聚合物<sup>[23]</sup>等。

有人在  $500 \text{ }^\circ\text{C}$  和  $600 \text{ atm}$  条件下,将超临界  $\text{SiO}_2\text{-H}_2\text{O}$  溶液通过一个  $60 \mu\text{m}$  的喷嘴快速膨胀制得微米级无水  $\text{SiO}_2$  粉末,它是一种重要的陶瓷粉末。表面能是陶瓷烧结过程的主要驱动力,故有该法制备的超细陶瓷粉体,可有效的降低烧结温度,改善烧结性能<sup>[24]</sup>。在 RESS 过程中如将衬底放入压力容器内,可制备薄膜,如用含有  $\text{SiO}_2$  的超临界溶液,通过 RESS 过程可在结晶载体表面镀上一层漂亮的  $\text{SiO}_2$  薄膜<sup>[25]</sup>。或让溶有不同溶质的超临界溶液分别通过两个喷嘴进行快速膨胀,从而获得包覆细粉。王亭杰<sup>[26]</sup>等系统研究了 RESS 法用于超细粉体包覆技术。汪朝晖<sup>[27]</sup>对 RESS 法制备异丙醇铝微细颗粒进行了研究。

## 4 结语

微细颗粒在当前的高新科技中已成为一个热门领域,在材料、化工、轻工、冶金、电子、生物医学领域得到广泛应用<sup>[1]</sup>。超临界溶液快速膨胀技术作为一种制备微细颗粒的新技术,由于其操作简单、流程短、无后续污染、可控制粒度尺寸分布等诸多优点,正得到日益广泛的重视和应用。国外在应用方面开展了较为广泛的研究工作,尤其是作为药物缓释剂的研究。但国内做的工作还较少,需要开展进一步的工作。特别是中国加入 WTO 后,在中药走上国际化和现代化的进程中,更是一种重要的技术支持。

## 参 考 文 献

- [1]朱自强.超临界流体技术—原理和应用[M].北京:化学工业出版社,2000.517.
- [2]Domingo C, Berends E M, Rosmalen G M. Precipitation of ultrafine benzoic acid by expansion of supercritical  $\text{CO}_2$  solution through a porous plate nozzle[J]. *Journal of Crystal Growth*, 1996, 166: 989 ~ 995.
- [3]Alessi P, Cortesi A, Kikic I, et al. Particle production of steroid drugs using supercritical fluid processing[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, 35 (12): 4 718 ~ 4 726.
- [4]Sun Ya-Ping, Radhakishan G, Feng Lin, et al. Preparation of nanoscale semiconductors through the RESS into liquid solution[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000, 39 (12): 4 663 ~ 4 669.

- [5] Gregory J G, Ronald W R, Amyn S T. Crystallization of n-octacosane by the RESS[J]. *Journal of Crystal Growth*, 1995, 155: 112 ~ 119.
- [6] Liu Guo-Tang, kunio N. Application of RESS in the crystallization separation[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1996, 35 (12): 4 624 ~ 4 626.
- [7] Tai C Y, Cheng C S. Crystal morphology and growth rate of Naphthalene in various processes involving supercritical carbon dioxide [J]. *Institute of Chemical engineering*, 1997, 75 (A): 228 ~ 232.
- [8] Liu Guo-Tang, kunio N. Solubility and RESS experiments of solid solution in supercritical carbon dioxide[J]. *Journal of Chemical Engineering of Japan*, 1997, 30 (2): 293 ~ 301.
- [9] Tepper G, Natalia L. Polymer deposition from supercritical solutions for sensing applications[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000, 39 (12): 4 445 ~ 4 449.
- [10] Domingo C, Wubbolts F E, Rodriguez C R, et al. Rapid expansion of supercritical ternary systems: solute + cosolute + CO<sub>2</sub>[A]. The 4th International Symposium on Supercritical Fluids[C]. Japan: Sendai, 1997. 59 ~ 62.
- [11] Simon M, Keith P J, James R C, et al. Formation of Poly ( 1,1,2,2- tetrahydroperfluorodecyl acrylate) submicron fibers and particles from supercritical carbon dioxide solutions[J]. *Macromolecules*, 1995, 28 (9): 3 182 ~ 3 191.
- [12] Luca B, Alberto B, Paolo P. Production of micronic particles of biocompatible polymer using supercritical carbon dioxide[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 1997, 53 (2): 232 ~ 237.
- [13] Chang C J, Randolph A D. Preparation of microsize organic particles from supercritical fluids [J]. *AIChE J.*, 1989, 35 (11): 1 876.
- [14] Reverchon E, Porta G D, Taddeo R, et al. Solubility and micronization of Griseofulvin in supercritical CHF<sub>3</sub>[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1995, 39 (11): 4 087 ~ 4 091.
- [15] Charoenchaitrakool M, Dehghani F, Foster N R, et al. Micronization by RESS to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000, 39: 4 794 ~ 4 802.
- [16] 陈鸿雁, 周永传, 邓修, 等. 超临界溶液快速膨胀法制灰黄霉素微粒的预膨胀[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2000, 26 (1): 18 ~ 20.
- [17] 陈鸿雁, 蔡建国, 邓修, 等. 超临界溶液快速膨胀法制备灰黄霉素微细颗粒[J]. 化工学报, 2001, 52(1): 56 ~ 60.
- [18] 陈鸿雁, 蔡建国, 邓修, 等. 超临界溶液快速膨胀过程中喷嘴儿的流动模型[J]. 高校化学工程学报, 2000, 14(3): 218 ~ 223.
- [19] 陈兴权, 赵天生, 于慧杰, 等. 利用超临界 CO<sub>2</sub> 制备  $\alpha$ -细辛醚及布洛芬微细颗粒[J]. 宁夏大学学报(自然科学版), 2001, 22(2): 155 ~ 157.
- [20] 罗付生, 韩爱军, 杨毅, 等. 超细粉体技术在中药行业中的应用[J]. 中草药, 2001, 32(10): 941 ~ 942.
- [21] Wang Y. Photophysical and Photochemical processes of Semiconductor Nanoclusters[J]. *Adv. Photochem.*, 1995, 19: 179.
- [22] Chemseddine A, Weller H. Highly monodisperse quantum sized CdS particles by size-selective precipitation. *Ber. Bunsen-Ges.* [J]. *Phys. Chem.*, 1993, 97: 636.
- [23] Sun Ya-Ping, Jason E. R, Harry W R, et al. Strong optical limiting of silver-containing nanocrystalline particles in stable suspensions[J]. *J. phys. Chem. ( B)*, 1999, 103 (1): 77.
- [24] 李志义, 李岳, 丁信伟. 超临界流体在超细粉体制备中的应用[J]. 化学工业与工程技术, 2000, 21 (4): 6 ~ 11.
- [25] 李燕, 陈祖耀. 超临界流体技术在陶瓷中的应用[J]. 中国陶瓷, 1998, 34(3): 40 ~ 41.
- [26] 王亭杰, 堤敦司, 金涌. 超临界流体快速膨胀用于细颗粒包覆技术[J]. 化工进展. 2000, 4: 42 ~ 47.
- [27] 汪朝晖. 超临界流体沉积技术的研究与应用 [D]. 南京: 南京化工大学, 1997.

## APPLICATION OF SUPERCRITICAL SOLUTION RAPID EXPANSION TECHNOLOGY IN THE PREPARATION OF FINE PARTICLES

Liu Na<sup>1,2</sup>, Yu Deshun<sup>1</sup>, Wan Gucun<sup>1</sup>

(1. Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002;

2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

### Abstract

Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS), a new technology, has been developed in the last thirty years. RESS technology used to prepare fine particles was summarized in this paper. We compared the apparatuses used in foreign countries and our country in preparation of fine particles through RESS. We also introduced the research status-quo and achievements in this area .

**Key words:** Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS); fine particle; experimental apparatus; research status-quo