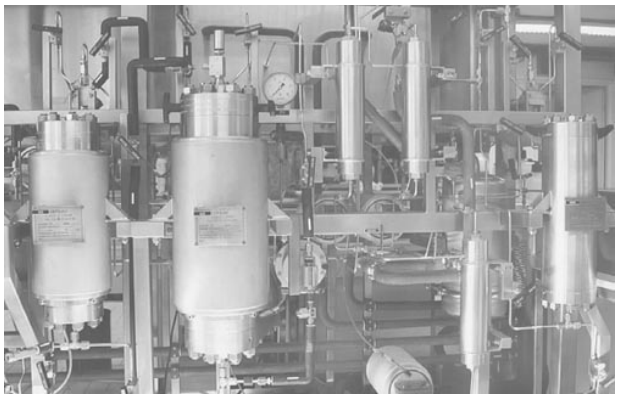
超临界流体超细微粒制备技术综述

超细微粒，尤其是纳米级微粒的研制，已成为当前科技中一个非常热门的领域。在材料、化工、生物医药、催化剂、电子、轻工业、冶金等领域得到广泛应用。

传统制备微粒的方法是将原料药通过粉碎、研磨、球磨后的物理筛分法进行的，其粒径大小、均匀程度和圆整性都难以达到理想的效果，致使颗粒的流动性、可压性不理想。传统的化学法曾用蒸发、加热、冷却或在溶液中添加另一组分以降低溶质的溶解度，使溶质从饱和的溶液中沉积，形成结晶或无定型粉末，该方法晶粒粒径分布范围仍较大，且易产生不同的晶型。寻求制备结晶纯度高、粒度均匀、流动性好及具有精确粒径的超微粒子的方法成为研究热点。超临界流体技术（SFT）是近年制备超细微粒、控缓释微球的新技术，其理论和实践工作正在开展。

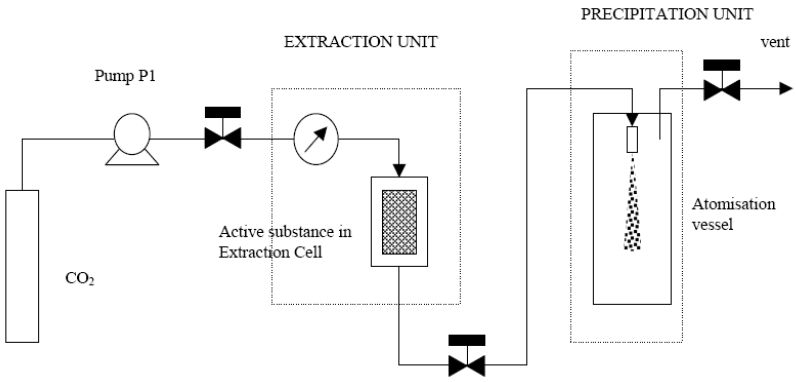


超临界流体制备超细微粒技术的基本原理为：在 SCF 形成的条件下，使溶质充分溶解成饱和溶液，降低压力，导致过饱和，使溶质微粒匀成核，制备出的微粒具有粒径分布窄、结晶度高、表面圆整等优点。同时还能提高药物的化学纯度，降溶剂残留量。由于 SCF 具有巨大的可压缩性，可以通过调节压力、温度，方便地对溶液的过饱和度进行节，以控制粒径尺寸在一定范围内。另外，通过控制不同的实验条件，微粒的晶型纯度也能达到很高水平。

根据应用方向的不同，超临界流体超细微粒制备技术可分为：超临界溶液的快速膨胀微粒制备技术(**RESS** - **R**apid **E**xpansion of **S**upercritical **S**olutions)、超临界反溶剂微粒制备技术(**SAS** - **S**upercritical **A**nti-**S**olvent，包括了 GAS 气体反溶剂、PCA 压缩流体反溶剂沉淀技术、SEDS 超临界流体增大溶液分散和 ASES 气溶胶溶剂萃取系统等技术)、气体饱和溶液微粒制备技术(**PGSS** - **P**articles from **G**as **S**aturated **S**olutions)、膨胀液体有机溶液降压微粒制备技术(**DELOS** - **D**epressurization of an **E**xpanded **L**iquid **O**rganic **S**olution)、流体辅助微囊包装技术(**FAME** - **F**luid-**A**ssisted **M**icro-**E**ncapsulation)及在这些技术的基础上开发出来的超细微粒制备新技术等。下面进行分别介绍：

1. RESS - 超临界溶液的快速膨胀技术

RESS 是 **R**apid **E**xpansion of **S**upercritical **S**olutions 的缩写，即超临界溶液快速膨胀。RESS 技术流程原理如下图所示：

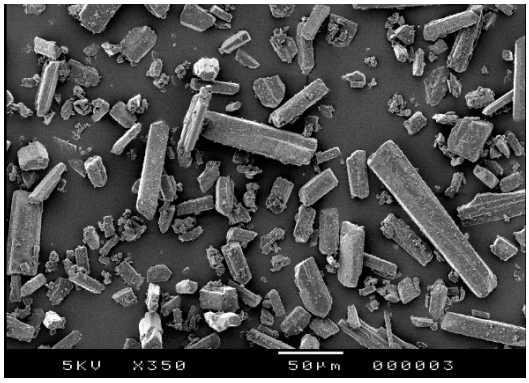


将溶质直接溶于 SCF 中形成超临界溶液体系，通过精细喷嘴导入到雾化罐中，使超临界溶液膨胀雾化。在这一瞬间完成的膨胀雾化过程中，压力和温度会突然降低，溶质的溶解度随之降低形成过饱和溶液，溶质析出并形成了微米至纳米尺寸的均匀精细的颗粒。通过雾化罐中的过滤装置收集制备得到的微粒。

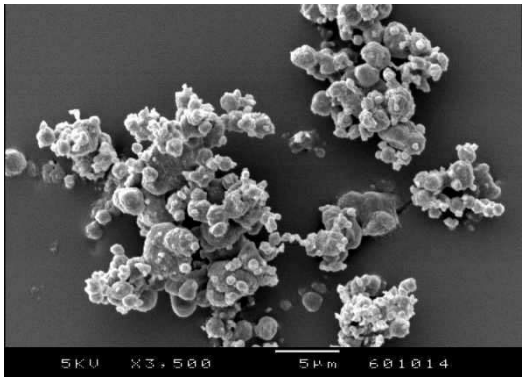
应用范围：适用于所有能够溶解于超临界流体的物质的超细微粒制备

优点：
1、无需有机溶剂，环境友好；
2、温度低，能耗小；
3、可制备微米和纳米微粒

缺点：
1、 有些物质不溶于超临界 CO2；
2、 CO2 消耗大



a

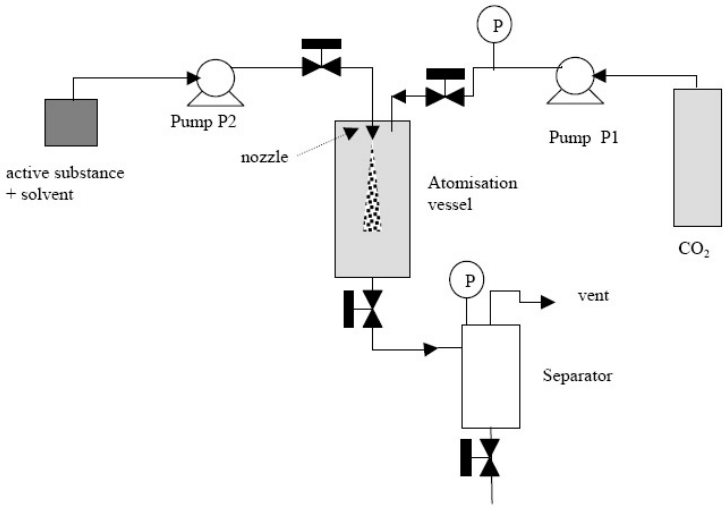


b

图 1　RESS 微粒制备的 Lovastatin（Lovastatin 是一种抗胆固醇的药物）。a 图为原材料的 SEM 图象，b 图为使用 RESS 方法制备得到的 Lovastatin 超细微粒的 SEM 图象

2. SAS - 超临界反（逆）溶剂技术

SAS是**S**upercritical **A**nti-**S**olvent的缩写，即超临界反（逆）溶剂。该技术的原理如下图所示：



SAS方法中，超临界CO2流体和溶解有溶质的有机溶液分别被高压泵输送到雾化罐中，经过喷嘴形成细小液滴。超临界CO2作为溶质的反溶剂，降低溶质的溶解度使其析出并形成超细微粒。溶质的固体微粒形成并被回收到袋式过滤器中。含有CO2和有机溶剂混合物的流体被过滤，减压接着被分离。溶剂被回收，CO2被排放或循环利用。SAS主要用于不溶于超临界CO2流体的化合物。广泛应用在药物、高分子、生物高聚物、催化剂等超细微粒制备研究中。

优点在于：1、无需将化合物溶于CO2流体中；2、应用更广；3、反溶剂（即超临界CO2）易于去除。

缺点在于：1、需要使用有机溶剂；2、有机溶剂分离去除较难。

a

b

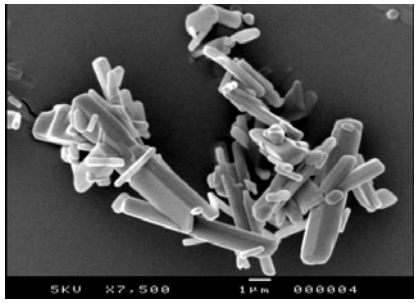


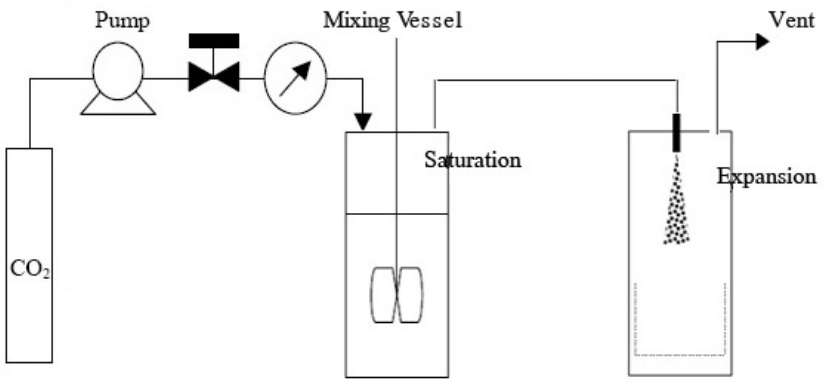
图2 超临界反溶剂制备的LAVI-115微粒

a图为原料的SEM图像，b图为制备得到的LAVI-115的SEM图象

GAS气体反（逆）溶剂（**G**as **A**nti-**S**olvent）、**PCA**压缩流体反（逆）溶剂沉淀技术(**P**recipitationusing **C**ompressed **A**nti-Solvent)、SEDS超临界流体增大溶液分散（Solution-Enhanced Dispersion by Supercritical fluids）和ASES气溶胶溶剂萃取系统（**A**erosol **S**olvent **E**xtraction **S**ystem）等都属于SAS技术。

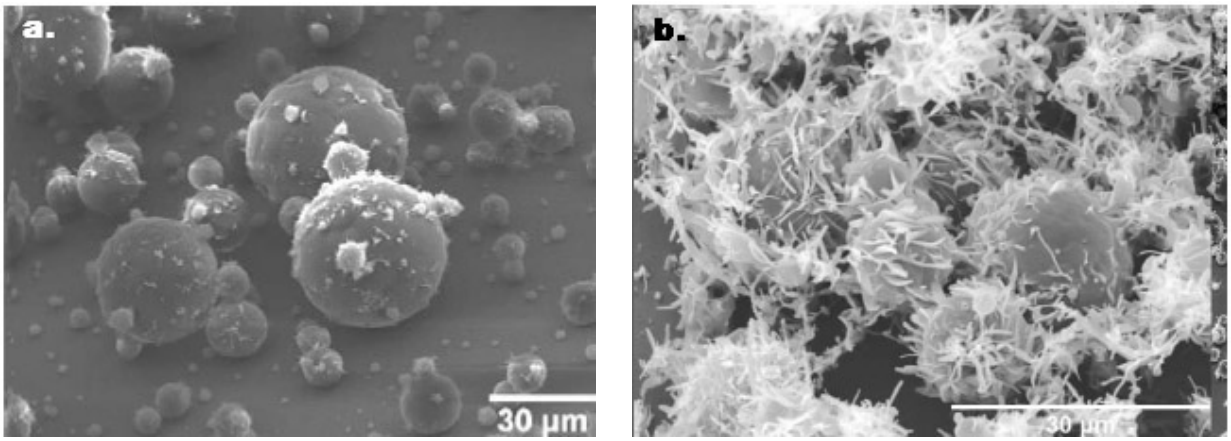
3. PGSS – 气体饱和溶液技术

PGSS是**P**article**s** from **G**as **S**aturated **S**olutions的缩写，即气体饱和溶液制备微粒。PGSS的工艺原理如下图所示：



PGSS是利用压缩性气体在液体和固体中的溶解度相对比较高（远远高于液体和固体在气相中的溶解度）的特性，将超临界二氧化碳流体溶解在熔融的或者液态的物质中，产生气体过饱和度，然后通过喷嘴膨胀，形成精细的固体颗粒或液滴。

PGSS原理简单，装置费用便宜。应用范围广，从雾滴、固体颗粒，到溶液、悬浊液均可。排除颗粒尺寸难控制的因素。

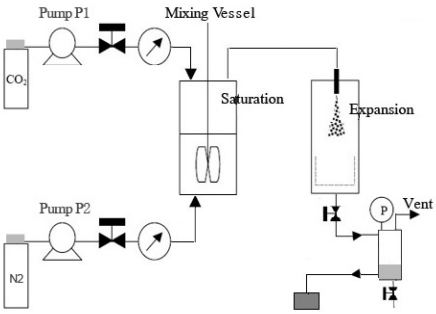


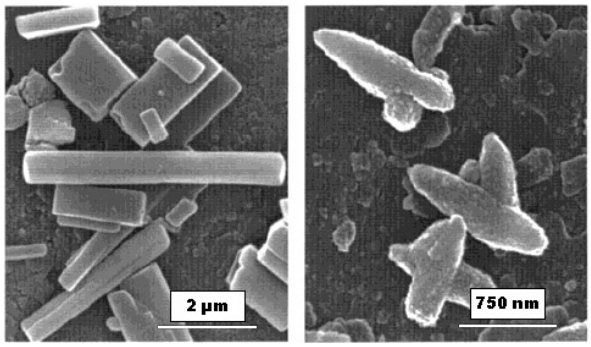
PGSS气体饱和溶液技术制备的茶碱微粒的SEM图象

a图的实验室条件为 359 K ,18 Mpa；b图的实验室条件为359 K , 14 MPa 到大气条件

4. DELOS - 膨胀液体有机溶液降压

DELOS是**D**epressurization of an **E**xpanded **L**iquid **O**rganic **S**olution的缩写，即膨胀液体有机溶液降压。DELOS是将原料溶解、加压后，通过喷嘴膨胀雾化，制备得到超细微粒。应用于染料、化学中间体、聚合物和炸药等。



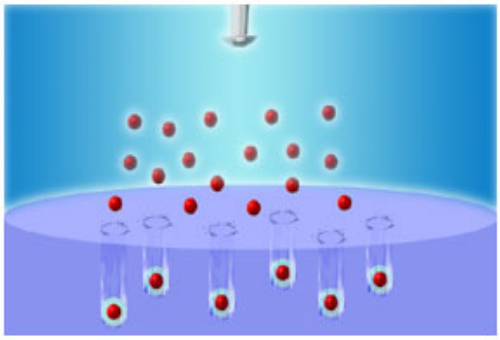


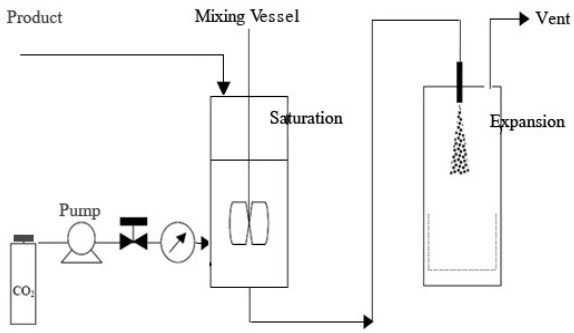
左图为DELOS膨胀液体有机溶液降压的工艺原理流程

右图为DELOS技术制备得到微粒的SEM图象

5. FAME – 超临界流体辅助微型包囊技术

FAME是**F**luid-**A**ssisted **M**icro-**E**ncapsulation的缩写，即超临界流体辅助微型包囊。微型包囊技术，又叫微囊化，是利用天然的或合成、半合成的高分子材料（囊材）等将固体、液体或气体制备成微型囊或微型球（统称微粒）的过程。FAME的工艺原理如下图所示：





FAME制备微粒技术是在PGSS基础上发展出来新工艺，一个制备微粒步骤就是分散到在混合器中的一种赋形剂内。CO2被导入加压的混合器中，赋形剂被CO2融化。接下来混合物被减压和沉降，就完成了微囊化。这是一种低成本的生产活性微粒包囊的工艺。

超临界流体超细微粒制备技术对比：

	RESS	SAS	PGSS	DELOS
Applications	Small Mol.	Small Mol.	High Purity	Larger Mol.
Role of SCF	Solvent	Anti-Solvent	Solute	Co-Solvent
Driving Force	Pressure	Solubility	Temperature	Temperature
Working Pressure Dependence	SCF	SCF	Morphology	SCF
Working Temperature Dependence	SCF	SCF	Highest	SCF
Length of Procedure	2 Steps	3 Steps	2 Steps	3 Steps
Particle Size	micro & nano	micro & nano	micro & nano	micro & nano
Encapsulation	Yes	Yes	Yes	Yes