

特稿

超临界流体技术制备三棕榈酸甘油酯微粒

郭燕妮, 王霞, 洪玮, 苏玉忠, 王宏涛, 李军

(厦门大学化学化工学院化学工程与生物工程系, 福建 厦门 361005)

摘要:利用气体饱和溶液微粒形成技术实验装置,分别用超临界 N_2 和超临界 CO_2 制备三棕榈酸甘油酯微粒,探讨压力、温度以及喷嘴大小等工艺参数对微粒(粒径、粒径分布和形貌)的影响。结果表明 N_2 辅助过程得到的微粒基本为球状,预膨胀压力越高,粒径越小,粒径分布越窄,100 μm 喷嘴下制得的微粒粒径最小,且分布较均匀。 CO_2 辅助过程得到的微粒部分为球状,部分为针状和片状,预膨胀压力越高,粒径越小,粒径分布越窄,喷嘴直径大小对微粒平均粒径及粒径分布影响不大,预膨胀温度升高,颗粒的粒径稍微增大。 CO_2 辅助过程得到的微粒粒径比 N_2 辅助过程得到的微粒粒径稍大,但两者的粒径分布相差不大。

关键词:超临界流体; CO_2 ; N_2 ; 三棕榈酸甘油酯; 微颗粒

Preparation of Tripalmitin Micronization by Supercritical Fluids Technique

GUO Yan-ni, WANG Xia, HONG Wei, SU Yu-zhong, WANG Hong-tao, LI Jun

(Department of Chemical and Biochemical Engineering, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Fujian Xiamen 361005, China)

Abstract: Generation of tripalmitin microparticles from its melts was investigated by using both supercritical CO_2 and supercritical N_2 . The effects of various operating conditions, such as the pre-expansion pressure, pre-expansion temperature, and nozzle size on the particle morphology, particle size and particle size distribution (PSD) were investigated. Results showed that microspheres were obtained from the N_2 -assisted process, the particle size decreased and PSD narrowed with the increasing of the pre-expansion pressure, nozzle size showed no obvious effect on the microparticles, and pre-expansion temperature should be less than 72 $^{\circ}C$ to obtain solid particles. From the CO_2 -assisted process, spherical, lamellate and needle-like particles were obtained, the particle size decreased, PSD narrowed with the increasing of the pre-expansion pressure, nozzle size showed no obvious effect on the particles and the pre-expansion temperature slightly increased the average size of particles. Particles' PSD from supercritical CO_2 was close to that from supercritical N_2 .

Key words: supercritical fluids; CO_2 ; N_2 ; tripalmitin; micronization

气体饱和溶液微粒形成技术是近年来发展起来利用超临界流体技术制备超细微粒的新技术,这种方法生产的产品具有产品纯度高、几何形状均一、粒径分布窄、制造工艺简单、避免使用有机溶剂等许多明显的优点,而且其 CO_2 使用量小,过程的产品类型更加多样化(单一颗粒、复合物颗粒、多孔颗粒等)^[1]。该技术目前在德国已经处于中试和工业化阶段,但微粒化机理研究尚处于起步阶段,并已经引起研究人员探讨的极大兴趣^[2-5]。工艺方面多以压力、温度、喷嘴等操作参数对微粒形状、粒径及其粒径分布的影响规律的研究为主^[6-9]。由于不同研究者所用设备、选取参数范围、分析角度等的差异,还无法形成统一的认识,甚至出现了一些相反的结论^[1]。

作为改进,课题组在机理探讨的基础上^[2-4]提出了超临界氮气辅助的雾化过程(N_2 辅助过程,相当用超临界氮气代替超临界二氧化碳)^[10],这里即利用现有实验装置,用传统的气

作者简介:郭燕妮(1984-),女,硕士研究生,从事超临界流体技术研究。

体饱和溶液微粒形成技术(利用超临界 CO_2 称为 CO_2 辅助过程)和 N_2 辅助过程研究和探讨压力、温度以及喷嘴大小等工艺参数对制备三棕榈酸甘油酯微粒粒径及粒径分布的影响。

选择三棕榈酸甘油酯进行微粒化研究的目的是探讨应用其制备药物脂复合物(微胶囊)。三棕榈酸甘油酯属于脂类,具有良好生物相容性,可用于包覆药物,以达到具有缓释的效果。三棕榈酸甘油酯又称甘油三(十六酸),甘油三棕榈酸酯或三软脂酸甘油酯,能溶于热醇、醚和氯仿,难溶于醇,不溶于水。相对密度为 4200.87 kg/m^3 ,沸程 310 $^{\circ}C$ ~320 $^{\circ}C$,折光率为 1.44。在实验研究范围内,于 N_2 气氛下,其熔点受压力的影响不大(66.5 $^{\circ}C$ 左右),在 CO_2 气氛下,熔点受压力影响较大,压力为 7.4 MPa~16.2 MPa 时,熔点为 53 $^{\circ}C$ ~49.5 $^{\circ}C$ ^[11]。

1 实验部分

1.1 材料

三棕榈酸甘油酯由国药集团化学试剂有限公司提供(化学纯 CP, 纯度 $\geq 98\%$)。CO₂由厦门同安二氧化碳充装站提供(纯度 $\geq 98\%$)。N₂由厦门同安氮气充装站提供(普氮, 纯度 $\geq 98\%$)。

1.2 实验装置及流程

1.2.1 CO₂ 辅助过程

本实验的工艺流程见图1(本工艺在出料方式上比前述论文^[10]的工艺有改进)。主要包括以下几个部件:CO₂气瓶 A、高压冷却罐 B、柱塞式计量泵 C、预热器 D、高压混合釜 E、喷嘴 F、背压阀 BPR 和颗粒收集器 G 等。预热器、高压混合釜、和喷嘴部分加热保持恒温,温度控制精度为 $\pm 0.2\text{ }^\circ\text{C}$;压力由背压阀来调节,压力可以较精确控制在 $\pm 0.1\text{ MPa}$ 。实验装置中管路均采用 $\phi 6$ 的不锈钢管,阀门采用卡套式截止阀或高压球阀,高压混合釜 E 中的压力用压力传感器(结合校验的压力表)并通过数字显示压力的变化。高压混合釜 E 中的温度是采用 T 型热电偶(经过校验)通过仪表数字显示。实验采用激光打孔的不锈钢薄片作为喷嘴,不锈钢薄片孔径 $60\sim 120\text{ }\mu\text{m}$,厚度 0.25 mm 。

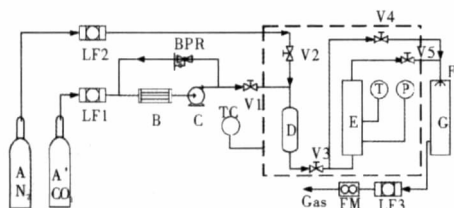


图1 微粒化实验装置

A N ₂ 气瓶	A' CO ₂ 气瓶	B 高压冷却罐
C 柱塞式计量泵	D 预热器	E 高压混合釜
F 喷嘴	G 收集器	BPR 背压阀
V# 阀门	LF 过滤器	FM 流量计
TC 温度控制		

实验开始前关闭所有阀门。首先在高压混合釜 E 中装入实验的物料,根据 SLG 研究的信息^[9]控制温度到物料的熔点以上以确保目标药品全部熔融,打开 CO₂ 钢瓶,开启 V₁ 阀和 V₃ 阀,让 CO₂ 先经过过滤器过滤,然后通过高压泵将经冷却为液体的 CO₂ 泵入预热器 D,最后进入混合器 E。当压力和温度达到实验条件时,保压使得物料和高压 CO₂ 达到充分饱和(装料约 100 mg,静态平衡约 20 min)。微粒化时,先开启截止阀 V₄ 先让 CO₂ 由喷嘴 F 中喷出,这样不仅可以使混合釜到喷嘴压力保持一致还能保证物料喷出时可以形成较好的雾化效果-即由气液两相形成雾化,然后再缓缓打开截止阀 V₅,含有物料的高压 CO₂ 经喷嘴雾化降压后进入收集器 G 中,收集器与大气相通。最后 CO₂ 经过过滤器、流量计后排出。待物料全部喷出后关闭 CO₂ 气瓶,待剩余 CO₂ 全部排出后再打开收集器并取出实验所得微粒。

1.2.2 N₂ 辅助过程

N₂ 辅助工艺流程与主体设备与 CO₂ 辅助的装置大体相同,所不同的是氮气不需要冷冻单元、泵压单元,而直接由氮气瓶经过滤后进入混合单元,最后由膨胀收集单元收集药品

颗粒。实验的工艺流程见图1。

具体实验操作过程和 CO₂ 辅助微粒化过程一样。不同在于 N₂ 辅助微粒化过程由于没有背压阀的稳压作业,实验压力是由阀 V₂ 控制。实验过程中,系统压力与氮气瓶压力恒定。这是因为收集样品不需要太多,喷嘴直径不大,且操作时间一般不长(一般只需要 1 min 左右),压力可以稳定控制在 0.01MPa 以内。

1.3 微粒分析方法

将实验所得微粒用扫描电镜 SEM (Philips 公司 XL30 ESEM 型)分析微粒的形态和大小,并用 SigmaScan 软件分析微粒的弗雷得 (Ferret) 直径及粒径分布 (particle size distribution, PSD)情况。在计算粒径时,用同一条件下的不同图片统计,每个实验点统计的微粒数目均约 1000,确保所得到的结果可靠。

2 结果与讨论

2.1 N₂ 辅助过程

2.1.1 压力大小对微粒效果影响的分析

由于受 N₂ 气瓶压力的限制, N₂ 体系实验预膨胀压力(简称压力)最高只能到 12 MPa。预膨胀温度(简称温度)和喷嘴直径分别恒定在 70 $^\circ\text{C}$ 和 100 μm ,分别在 12 MPa、10 MPa、9 MPa、8 MPa、5 MPa 的压力下进行超临界 N₂ 下的三棕榈酸甘油酯的微粒化实验。在不同压力下得到的扫描电镜图片如图 2;原料形貌如图 2 f。预膨胀压力对三棕榈酸甘油酯微粒粒径分布及平均粒径影响如图 3 所示。

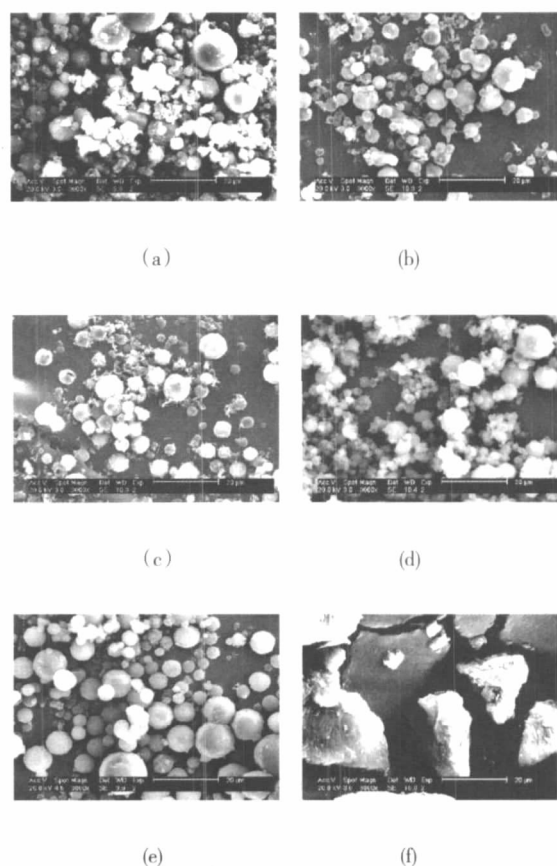


图2 N₂ 辅助过程不同压力下制备的三棕榈酸甘油酯微粒

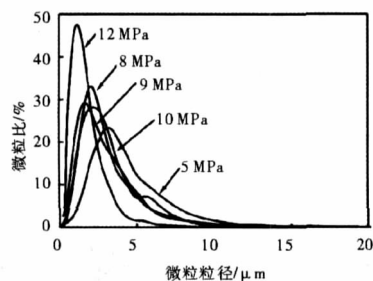
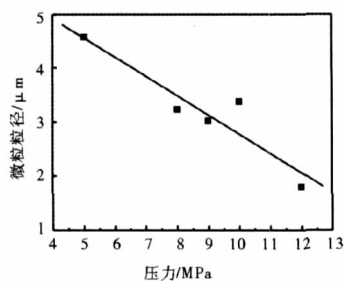
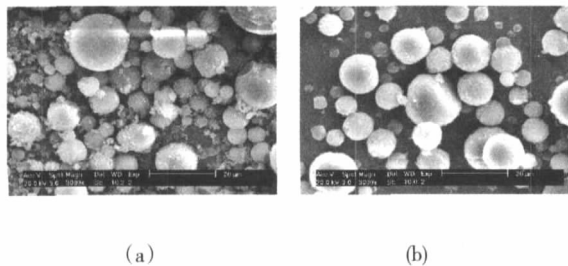


图3 压力对微粒平均粒径(上)和微粒粒径分布(下)的影响

从图2可以看出,实验原料三棕榈酸甘油酯为不规则块状物,且颗粒较大;而 N_2 辅助过程制得的三棕榈酸甘油酯微粒大部分为球形颗粒,粒径比原料样小得多,普遍分布在 $1\mu m$ 至 $5\mu m$ 之间。从图3中可以看出,当其他条件不变时,压力越高,颗粒平均粒径趋势越小,粒径分布越窄,小颗粒所占的比例越大。这是因为 N_2 可以近似地看作惰性气体,三棕榈酸甘油酯与 N_2 之间的相互作用力可以忽略,且温度下降不明显,结晶成粒机理可以忽略。因此,可以认为 N_2 辅助微粒形成技术中起主要作用的是雾化机理。当饱和溶液快速经过喷嘴时迅速膨胀并形成高速的气流,进而把液体击碎成小液滴。压力越高,液滴被击碎得越小,产生的颗粒也就越小。同时,流体在喷嘴内停留时间越短,产生的扰动越大,颗粒的分布也就越窄。值得指出的是,除5 MPa下球形微粒表面比较光滑外,其它压力下对应的球形微粒表面或多或少会有褶皱,也发现一些片状或针状的颗粒存在,这表明较高压力下,雾化过程强烈的扰动,液滴会破碎并在破碎过程中和冷空气接触以熔融结晶形式固化。

2.1.2 喷嘴大小对微粒效果影响的分析

为了分析喷嘴大小对微粒形成所造成的影响,在温度为 $70\text{ }^\circ\text{C}$,压力为9 MPa的条件下进行了直径为60、80、100、 $120\mu m$ 的喷嘴下的PGSS造粒实验。在不同条件下得到的扫描电镜图片如图4,喷嘴大小对三棕榈酸甘油酯微粒粒径分布及平均粒径影响如图5所示。



(c)

图4 N_2 辅助过程不同喷嘴尺寸下制备的三棕榈酸甘油酯微粒

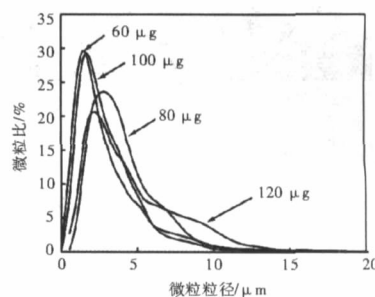
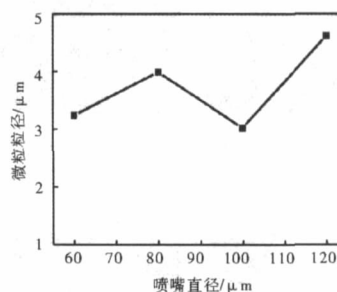


图5 喷嘴直径对微粒平均粒径(上)和微粒粒径分布(下)的影响

实验结果表明: $60\mu m$ 喷嘴下得到的微粒粒径较小,大多集中在 $0.5\mu m$ 到 $5\mu m$ 之间,小颗粒所占的比例也居多。 $80\mu m$ 喷嘴下得到的微粒粒径分布较宽,大多集中在 $1\mu m$ 到 $7\mu m$ 之间。 $100\mu m$ 喷嘴下得到的微粒粒径大多集中在 $0.5\mu m$ 到 $6\mu m$ 之间,其中 $2.5\mu m$ 的小颗粒所占的比例最多,约29%。 $120\mu m$ 喷嘴下得到的微粒粒径相对其他喷嘴而言,大颗粒所占的比例较高。但总体来讲,喷嘴大小对形成的微粒的影响并不大。这是因为一方面,喷嘴越小,压降越大,雾化效果越好。另一方面,由于本套装置采用静态操作,每次加入的药物量是恒定的,喷嘴越大,气体流量越大,在喷嘴前气液混合效果越好,产生的小颗粒越多。

2.1.3 温度对微粒效果影响的分析

由于三棕榈酸甘油酯在 N_2 气氛下,熔点受压力的影响不大(约 $66.5\text{ }^\circ\text{C}$),故本实验中固定压力为10 MPa,喷嘴为 $100\mu m$,考察预膨胀温度($70\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $72\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $75\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $80\text{ }^\circ\text{C}$)变化对三棕榈酸甘油酯微粒化的影响。在 $70\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $72\text{ }^\circ\text{C}$ 下可以得到固体微颗粒,而 $75\text{ }^\circ\text{C}$ 和 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 收集到的颗粒几乎都是未固化的液滴。而且 $72\text{ }^\circ\text{C}$ 下收集到的三棕榈酸甘油酯微粒是由一些小颗粒团聚而成的不规则的块状大颗粒(图片略),这是因为在高温时,产生的颗粒来不及固化,没有固化的三棕榈酸甘油酯液滴在离开喷嘴后容易聚集,形成大颗粒。

2.2 CO₂ 辅助过程

2.2.1 压力大小对微粒效果影响的分析

以超临界 CO₂ 为雾化介质, 在温度为 65 °C, 喷嘴为 100 μm 下进行了不同压力 (14 MPa、12 MPa、10 MPa、8 MPa) 下的微粒化实验。得到的微粒的扫描电镜图片如图 6, 预膨胀压力对三棕榈酸甘油酯微粒粒径分布及平均粒径影响如图 7 所示。

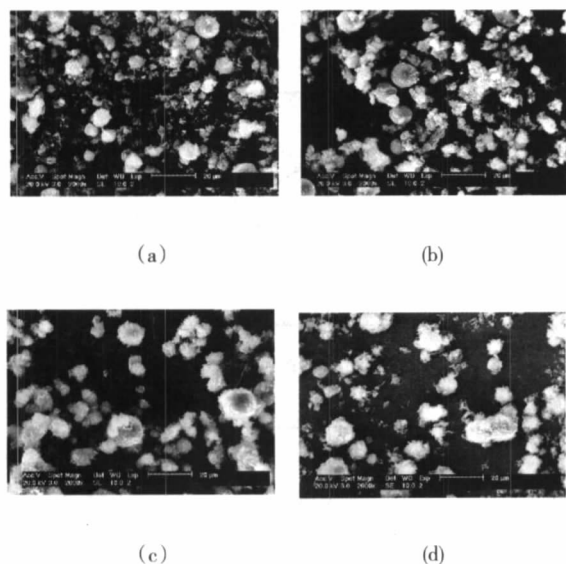


图 6 CO₂ 辅助过程不同压力下制备的三棕榈酸甘油酯微粒

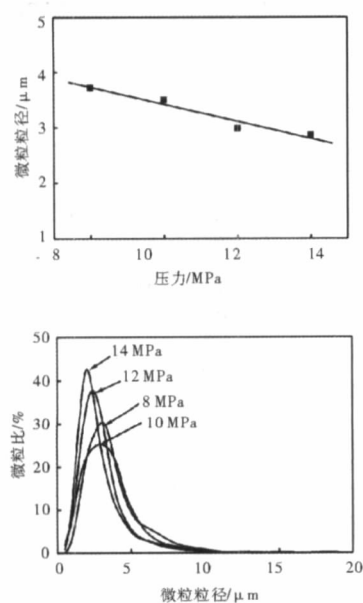


图 7 预膨胀压力对微粒平均粒径(上)和微粒粒径分布(下)的影响

从图 6 中可以看出, CO₂ 辅助过程制得的三棕榈酸甘油酯微粒大部分为球形颗粒, 并且在这些球形颗粒表面出现很多针状物, 也有部分针状颗粒(有些球形颗粒就是这些针、片状物的集合); 且压力越大, 不规则小颗粒越多。从图 7 中可以看出, 当其他条件不变时, 随着压力的升高, 颗粒平均粒径变小(不单独计算针、片状物) 粒径分布变窄。与 N₂- 三棕榈

酸甘油酯体系相似, CO₂ 对液体三棕榈酸甘油酯具有雾化作用, 压力越大, 三棕榈酸甘油酯溶液的粘度越小, 其经过喷嘴时, 更容易被高速的气体击碎, 从而产生更小的液滴(雾化过程)。另外, 压力越大, 三棕榈酸甘油酯在超临界 CO₂ 中的溶解度越大, 其经过喷嘴后, 降压形成晶体越小(RESS 过程)。而破碎前的液体或破碎的小液滴在喷嘴中和喷嘴后的 CO₂ 的迅速降温过程中可以形成晶体(相当熔融结晶); 压力越大, 降温越大, 该过程形成晶体会越小。

2.2.2 喷嘴大小对微粒效果影响的分析

为了分析喷嘴大小对微粒形成的影响, 温度为 65 °C, 压力为 10 MPa, 进行了直径为 60、80、100、120 μm 的喷嘴下的微粒化实验。得到的微粒的扫描电镜图片如图 8, 预膨胀压力对三棕榈酸甘油酯微粒粒径分布及平均粒径影响如图 9 所示。

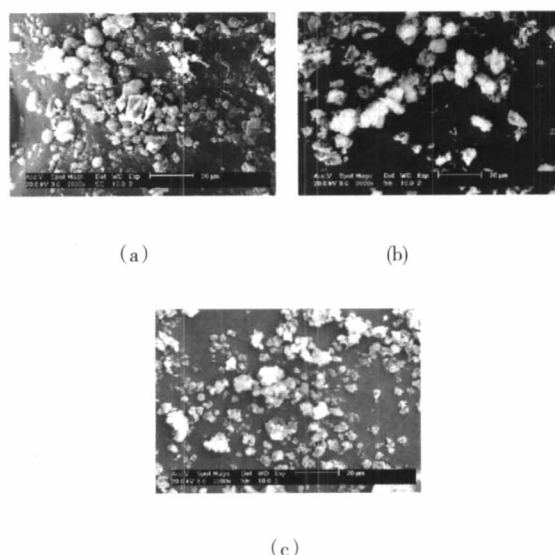


图 8 CO₂ 辅助过程不同喷嘴尺寸下制备的三棕榈酸甘油酯微粒

从图 8 可以看出, 不同喷嘴下制备得到的三棕榈酸甘油酯微粒为球形和针状晶体。图 9 的结果表明, 在 CO₂ 辅助过程中喷嘴大小对于微粒平均粒径及粒径分布的影响较小。这与 N₂ 下喷嘴大小对于粒径分布的影响不同, 这与 CO₂ 辅助过程中结晶和雾化机理的耦合有关。

2.2.3 温度对微粒效果影响的分析

通过对 CO₂- 三棕榈酸甘油酯熔点的分析^[10], 实验中固定压力为 10 MPa, 喷嘴为 100 μm, 进行了 55、60、65、70 °C 下的微粒化实验。在不同条件下得到的扫描电镜图片如图 10; 温度对三棕榈酸甘油酯微粒粒径分布及平均粒径影响如图 11 所示。

从图 10 的颗粒形貌看, 不同温度下球形颗粒表面均有晶体物。图 11 结果表明, 在考察温度范围内, 温度越高, 粒径越大, 但总体来说, 影响不是很大, 55 °C 和 70 °C 下得到的平均粒径只相差 0.67 μm。因为 CO₂ 辅助过程中不仅有雾化作用, 还存在熔融结晶和超临界溶液快速膨胀 RESS 机理。预膨胀温度越高, 雾化产生的颗粒越大, 但熔融结晶或 RESS 所产生的晶体却越小^[4]。同时, 温度越高, 晶核固化时间越长, 晶体易于聚集成更大的颗粒。

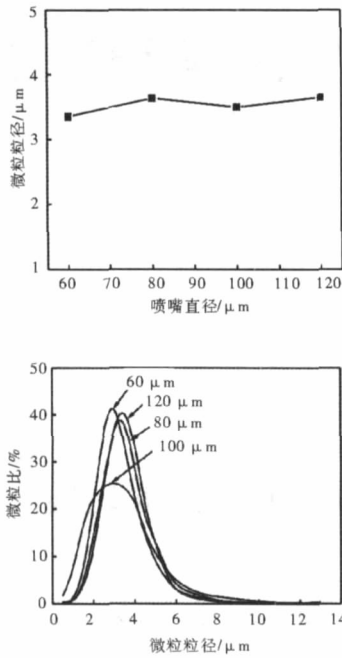


图9 喷嘴直径对微粒平均粒径(上)和微粒粒径分布(下)的影响

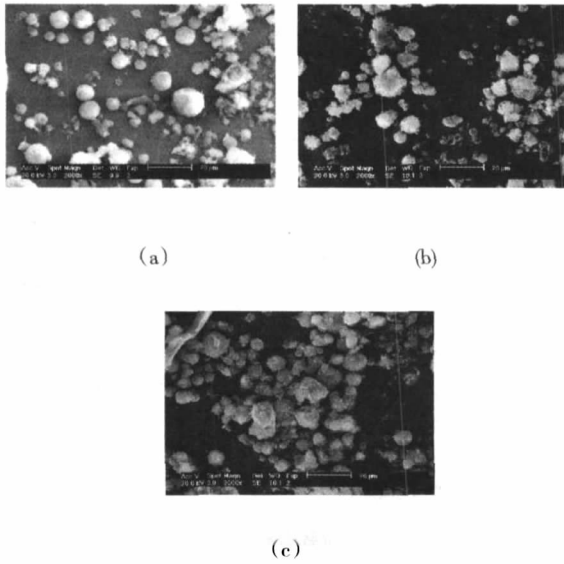


图10 CO₂辅助过程不同温度下制备的三棕榈酸甘油酯微粒

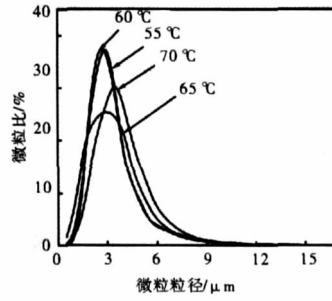
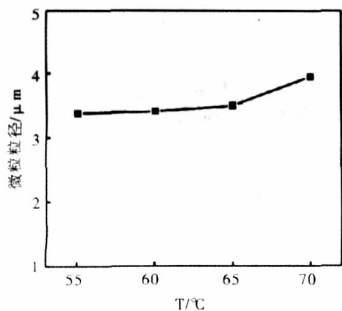


图11 温度对微粒平均粒径(上)和微粒粒径分布(下)的影响

2.3 两种雾化介质的比较

在相同条件下(预膨胀压力为 10 MPa, 膨胀温度为 70 °C, 喷嘴直径为 100 μm), 比较用 N₂ 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒(图 2 b)和 CO₂ 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒(图 10 b), 可知两者均以球形颗粒为主, 前者得到的球形颗粒表面光滑, 后者的球形颗粒表明有针状物(晶体), 表明了它们微粒化机理上即存在相同点(雾化), 也存在不同点(结晶)。对应图 2 b 和图 10 b 的粒径分布总结在图 11 中, 该图可以看出, CO₂ 辅助过程得到的微粒粒径大多集中在 0.5 μm 到 5 μm 之间, 小颗粒所占的比例较多。N₂ 辅助过程得到的微粒粒径大多集中在 1 μm 到 6 μm 之间。计算得 CO₂ 辅助过程得到的微粒平均粒径为 4.0 μm, 而 N₂ 辅助过程得到的微粒平均粒径为 3.4 μm。因此, 两者的粒径大小和分布相差不大。由于是间歇式实验, 过程液(熔融三棕榈酸甘油酯)/气(N₂ 或 CO₂)比不容易控制(主要受预膨胀压力控制), 但可以通过称量固体微粒量和测定消耗气量获取。对应 100 μm 的喷嘴, 实验研究范围内 CO₂ 辅助过程的液/气比为: 0.05~0.35, N₂ 辅助过程的液/气比为 0.15~0.40 mg/NL, 即 CO₂ 的可压缩性大, 相同条件下通过喷嘴的流量大。这表明 CO₂ 的雾化效果会好一些, 也即如前述, 小颗粒较多。值得指出的是, 统计 CO₂ 辅助过程得到的微粒会有一定误差, 一些小的针状晶体较难统计。

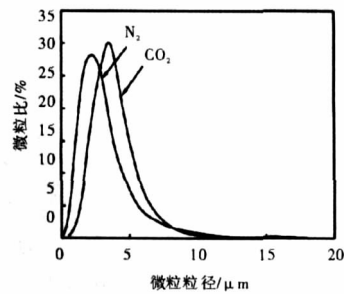


图12 不同超临界流体制备的三棕榈酸甘油酯粒径分布

3 结论

针对三棕榈酸甘油酯的微粒化, 本文系统地研究和比较了 CO₂ 以及 N₂ 辅助的超临界流体微粒形成技术, 探讨高压气体、喷嘴、预膨胀压力和预膨胀温度等工艺参数对三棕榈酸甘油酯颗粒形貌、粒径及粒径分布的影响。(下转第 39 页)

通过在流量计进出口安装足够的直管段可以达到优化流场的目的。通过安装足够直管段发现对于可压缩流体和气液两相流,流场分布均匀对于两个测量管在谐振频率下工作,流量计正常测量是至关重要的,此项技术也可适用于其它类似的工作。

参考文献

- [1] 刘永峰,张幽彤,裴普成. 天然气发动机汽车的优势和发展现状[J]. 现代化工, 2006, 26(2):395-397.
- [2] 张宇红. 天然气(CNG)加气机的研制[J]. 矿业安全与环保, 2001, 28(2) 6-7.
- [3] K. Kolahi, Th. Cast, and H. Rock, Coriolis mass flow measurement of gas under normal conditions [J]. Flow Measurement and Instrumentation, 1994, 5(4): 275-283.
- [4] Keita N M. The zero drift effect in coriolis mass flowmeters [A]. in

Proc. Int. Conf. Mass Flow Measurement Direct & Indirect, London, U.K., Feb. 21 - 22, 1989, pp. 1 - 10.

- [5] J. Hemp, J. Kutin. Theory of errors in Coriolis flowmeter readings due to compressibility of the fluid being metered[J]. Flow Measurement and Instrumentation 2006,17: 359-368.
- [6] J. Kutin, G. Bobovnik, J. Hemp, I. Bajsic. Velocity profile effects in Coriolis mass flowmeters: Recent findings and open questions [J]. Flow Measurement and Instrumentation, 2006, 17: 349-358.
- [7] Keita NM. Behaviour of straight pipe Coriolis mass flowmeters in the metering of gas: Theoretical predictions with experimental verification [J]. Flow Measurement and Instrumentation, 1994, 5: 289 - 294.
- [8] 蔡武昌. 流量仪表应用常见失误情况分析 [J]. 石油化工自动化, 2002, 5: 71-74.
- [9] 侯毅, 施文康, 迟颖. 科里奥利质量流量计的原理及其误差分析 [J]. 自动化仪表, 2001, 22 (9): 18-19.

(上接第5页)通过实验,对实验结果的总结及分析,可以得到如下主要结论。

(1) N_2 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒基本为球状,在研究范围内平均粒径为 $1\sim 5\mu m$ 。预膨胀压力越高,粒径越小,粒径分布越窄。喷嘴对粒径影响没有明显规律。

(2) CO_2 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒部分为球状,部分为针状和片状,在研究范围内平均粒径为 $2\sim 4\mu m$ 。预膨胀压力越高,粒径越小,粒径分布越窄。喷嘴直径大小对微粒平均粒径及粒径分布影响不大。预膨胀温度升高,颗粒的粒径稍微增大。

(3) 相同条件下,比较 N_2 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒和 CO_2 辅助过程得到的三棕榈酸甘油酯微粒,表明了它们微粒化机理上既存在相同点(雾化),也存在不同点(结晶),但两者的粒径大小和分布相差不大。

参考文献

- [1] 赵亚冬,苏玉忠,王宏涛,等. 气体饱和溶液微粒形成技术 [J]. 化学工程与装备, 2006, 1: 1-5.
- [2] Li J, Matos HA, Gomes de Azevedo E. Modeling of Particle Formation from a Gas-Saturated Solution Process. Proceedings of the 6th International Symposium on Supercritical Fluids. Versailles, France, 2003, Vol. 3: 1859-1965.
- [3] Li J, Matos H A, Gomes de Azevedo E. Two-Phase Homogeneous

Model for Particle Formation from Gas-Saturated Solution Processes [J]. J Supercrit Fluids, 2004, 32: 275-286.

- [4] Li J, Rodrigues M, Paiva A, Matos HA, Gomes de Azevedo E. Modeling of Particle Formation from a Gas-Saturated Solution Processes [J]. AIChE J, 2005, 51, 2343-2357.
- [5] Strumendo M, Bertuccio A, Elvassore N. Modeling of particle formation processes using gas saturated solution atomization [J]. J Supercrit Fluids, 2007, 41: 115-125.
- [6] Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey [J]. J Supercrit Fluids, 2001, 20: 179-219.
- [7] Knez Z, Weidner E. Particles formation and particle design using supercritical fluids [J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2003, 7: 353-361.
- [8] Munuklu P, Janssen P J. Particle formation of an edible fat (rapeseed 70) using the supercritical melt micronization (ScMM) process [J]. J Supercrit Fluids, 2007, 40: 433-442.
- [9] Nalawade S P, Picchioni F, Janssen L P B M. Batch production of micron size particles from poly (ethylene glycol) using supercritical CO_2 as a processing solvent [J]. Chem Eng Sci, 2007, 62: 1712-1720.
- [10] 洪玮,陈辉,王霞,等. 气体饱和溶液微粒成粒技术: 肉豆蔻酸的微粒化 [J]. 厦门大学学报, 2008, 47(4): 541-546.
- [11] Li J, Rodrigues M, Paiva A, et al. Binary solid - liquid - gas equilibrium of the tripalmitin/ CO_2 and ubiquinone/ CO_2 systems [J]. Fluid Phase Equilibria, 2006, 241: 196-204.