

# 超临界反溶剂过程的若干问题

李志义 张晓冬 胡大鹏 刘学武

(大连理工大学 大连 116012)

**摘 要** 超临界反溶剂过程是近年来提出的一种利用超临界流体制备超细粉体的新工艺。本文在对该工艺的研究现状及应用前景作了简要介绍后,着重分析了目前研究工作的局限性,论述了机理性研究的必要性以及需要解决的关键问题。

**关键词** 反溶剂过程 超临界流体 质量传递

## Present Situation and Problems of the Study on Supercritical Anti-solvent Process

Li Zhiyi, Zhang Xiaodong, Hu Dapeng, Liu Xuewu

(Dalian University of Technology, Dalian 116012)

**Abstract** Supercritical Anti-Solvent (SAS) process has been proposed recently to prepare micro-and nano-particles by supercritical fluids. After a brief description of the present situation and the potential applications of the process, the paper gives a detailed analysis of the limitations of the published research works, and points out the necessity of the fundamental study and the main problems to be solved.

**Key words** Anti-solvent process, Supercritical fluid, Mass transfer

超临界反溶剂过程(Supercritical Anti-Solvent Process, 简称 SAS 过程)是近年来提出的一种利用超临界流体制备超细粉体材料的新工艺<sup>[1]</sup>。它为一些特殊粉体材料的加工提供了一条有效途径,受到了研究者的极大关注<sup>[2]</sup>。

SAS 过程原理是:将要制成超细粉体的固体溶质溶于某一溶剂(通常为有机溶剂)形成溶液,选择一种超临界流体(通常为二氧化碳)作为反溶剂,这种反溶剂一般不能溶解溶液中的溶质,但能与溶剂互溶。当反溶剂与溶液接触时,反溶剂迅速扩散至该溶液,使其体积迅速膨胀,溶质在溶剂中溶解度大大下降,在极短的时间内形成很大的过饱和度,促使溶质结晶析出。

SAS 过程的主要特点是:由于超临界流体的“萃取”作用,可析出纯度很高的超细粉体;由于一般选用二氧化碳作为超临界流体,不仅其本身价廉、无毒、不燃烧、不污染环境,而且能使 SAS 过程在接近常温(二氧化碳的临界温度为 31°C)下进行,这为热敏性(如含能和生物活性材料)超细粉体的制备,提供了一条有效途径;通过简单的减压就可以使溶剂和反溶剂分离,且溶剂与反溶剂均可循环使用;控制操作条件(压力、温度、浓度、流率),可以控制所形成粉体的形态、尺寸及尺寸分布,可以获得微米甚至纳米级的尺寸分布均匀的超细粉体。

---

李志义 男, 43 岁, 教授, 博士, 从事超临界流体过程的研究。 E-mail:lizy@dlut.edu.cn

国家自然科学基金资助项目(20176003)

2002-04-14 收稿, 2002-06-21 修回

## 1 研究现状

SAS 过程是由 Gallagher 等<sup>[3]</sup>于 1989 年首次提出的, 之后研究者日众。在 1997 年日本仙台召开的第四届国际超临界流体会议上, 专门设立了一个结晶分组, 在该分组的 11 篇论文中, 涉及 SAS 过程的有 7 篇之多。此后, 在历年的一些国际上有影响的关于超临界流体、粉体技术及高压工程等大型国际会议(例如 1998 年在法国、1999 年在英国、2000 年在美国)上, 均有相当多的涉及 SAS 过程的论文。

作为 SAS 过程的工艺性研究, 最初将其用于含能材料(炸药及火箭推进剂等, 例如硝基胍 NG、黑索今 RDX、奥克托金 HMX、六硝基芪 HNS 等), 现以扩展到用于作为吸收剂和催化剂载体的聚合物以及给药系统的生物降解聚合物(例如 PLLA、PHB、PDLA、PGLA、PMMA、PCL、PAN、HYAFF-11、HYAFF-7、HP-55 等), 具有生物活性或热敏性的药物(例如胰岛素、过氧化氢酶、胰蛋白酶、溶菌酶、皮质醇、胆红素、四环素、羟甲叔丁肾上腺素、地塞米松等), 以及颜料、催化剂、超导初级粒子和无机化合物(例如醋酸钡、醋酸铜、醋酸钪、醋酸锌、醋酸钆、醋酸铵、氯酸钴等)。这些研究工作, 充分展示了 SAS 过程在化工、生物化工、制药等行业具有广阔的应用前景。SAS 过程, 可使原来难以实现的含能材料超细化成为可能, 可使催化剂活性大为提高, 可使蛋白质生物活性提高 3 倍以上。

总观近年发表的涉及 SAS 过程的论文, 研究工作主要集中在两方面: 其一是对 SAS 过程的可行性研究, 即针对特定的溶质和反溶剂(通常为  $\text{CO}_2$ ), 通过实验选择一种溶剂, 以实现 SAS 过程; 其二是对 SAS 过程的影响因素的研究, 即通过改变操作条件, 由实验考察析出溶质颗粒的形态、尺寸及尺寸分布, 目的是寻求最佳操作条件。也就是说, 目前针对 SAS 过程的研究, 还处在比较初级的实验研究阶段, 研究者在尽力搞清“是什么”, 但还不能回答“为什么”。要回答“为什么”, 必须通过理论研究, 对过程机理有深入认识。然而, 目前这方面的研究报道却很少。Reverchon<sup>[2]</sup>在 1999 年于德国卡尔斯鲁厄举行的高压化学工程国际会议上, 对 SAS 过程的研究现状做了一个比较全面的综述, 在他所引用的与 SAS 过程直接相关的 107 篇文献中, 涉及 SAS 过程机理的只有 5 篇, 而这 5 篇基本上是针对 SAS 过程中的相行为和体积膨胀现象。他认为, SAS 过程的短暂历史和其本身的复杂性, 使得人们还不能充分揭示 SAS 过程的机理。就实验研究的规模来说, 目前采用的析出容器的容积都很小(一般为 0.5 立升), 规模最大的实验装置可能只有 50 立升。也就是说, SAS 过程离实际应用还有较大的距离。

## 2 存在的问题

由于缺乏必要的理论研究, 而实验研究又难免有较强的针对性和较大的局限性, 因此 SAS 过程的一些重要的现象尚未得到深刻的认识, 也难以形成统一的结论。例如, 溶液在反溶剂的作用下的体积膨胀, 被认为是 SAS 过程的机理性特征<sup>[2]</sup>。研究者试图通过它, 将操作条件(压力、温度)与所形成的颗粒的形状与大小关联起来。Reverchon 等<sup>[4]</sup>通过观察不同相对膨胀量下获得的醋酸钆和醋酸钪的颗粒几何特征后认为, 相对膨胀量可以综合反映操作条件对所形成的颗粒的形状、尺寸及尺寸分布的影响。相对膨胀量很小时, 获得的颗粒粒度较大且粒度分布不均匀; 相对膨胀量很大时, 获得的颗粒粒度很小(可达纳米级), 且分布均匀; 在中等程度的相对膨胀量下, 可获得中空的颗粒。他在后来的实验中发现, 这种“规律”并不能适用任何场合, 例如

对于高分子聚合物, 尽管相对膨胀量对压力和温度比较敏感, 但它对颗粒几何特性的影响却不大明显。Badilla 等<sup>[5]</sup>从液相摩尔体积出发重新定义了相对膨胀量, 并通过热力学和相平衡关系建立了相对膨胀量的计算模型, 试图将它与操作条件关联起来, 形成一个选择最佳操作条件的“准则”。然而, 这一“准则”与 Reverchon 的“规律”一样缺乏普遍性和令人信服的依据。事实上, 由反溶剂引起的溶液体积膨胀, 涉及一个比较复杂的传质过程。这一传质过程是双向的, 既有反溶剂向溶液的扩散过程, 又有溶液中的溶剂向反溶剂的“气化”过程。在这个双向传质过程中, 如果净质量流量是向着溶液方向, 且该过程使得溶液的密度在此瞬时减小时, 才可能出现较大的相对体积膨胀量。这一复杂的过程, 难以简单地用热力学模型来处理。此外, 所形成的颗粒的几何特征, 不仅取决于溶液的过饱和度, 而且与形成过饱和度的速率以及扩散过程中的对流搅动程度关系很大。用热力学方法, 只考虑最终的“平衡”状态, 而不考虑过程及过程进行的速率, 是无法揭示过程的实质的。显然, 只有研究过程的传质机理, 才有可能认识“体积膨胀”这一现象的实质, 据此对 SAS 过程进行解释和设计。

同样, 由于缺乏必要的理论研究, 对 SAS 过程影响因素的认识, 尚未形成统一的观点。一般认为, 增加压力会使颗粒尺寸减小, 但也有报道称压力对颗粒尺寸没有明显的影响, 甚至还有人认为颗粒尺寸随压力的增加而增大。同样的情况, 也存在于温度对颗粒尺寸的影响。一些研究者认为, 降低温度可减小颗粒尺寸, 而有人认为没有明显影响, 甚至有人认为会使颗粒尺寸增大。Reverchon 认为, 压力和温度对颗粒尺寸的影响应综合起来考虑, 例如当压力增至一定值后, 温度的影响就显得十分明显。事实上, 压力和温度的影响与传质过程密切相关。由于 SAS 过程涉及双向传质, 增加压力有利于反溶剂向溶液扩散, 从而强化“反溶效果”, 但由于反溶剂处于超临界状态, 其密度对压力变化很敏感, 在一定条件下, 压力的微小变化可能使密度发生很大改变, 这就直接影响到这一传质过程中溶液密度的变化。也就是说, 增加压力可能会使系统的密度显著增加, 这又会削弱“反溶效果”。增加温度, 可以减小反溶剂的密度, 增强“反溶效果”, 但同时又能强化溶剂的“气化效果”。SAS 过程中所形成的颗粒的几何特性与传质过程中的“反溶效果”与“气化效果”直接相关。反溶过程进行得非常迅速, 且由于强烈的扩散搅动, 可使结晶析出的颗粒尺寸小而均匀; 气化过程进行得比较平缓, 因而得到的颗粒较粗大且大小不够均一。可见, 要充分认识反溶效果、气化效果和它们的综合效果, 以及操作条件对这些效果的促进或抑制作用, 同样需要深入研究传质机理。

作为对 SAS 过程传质机理认识的第一步。Dixon 等<sup>[6]</sup>借助于“溶质(聚合物)-溶剂-反溶剂”系统的三角形相行为图(图 1), 定性地描述了系统的传质途径。藉此, 可以将传质途径与系统的相行为和所形成颗粒的几何特征联系起来。途径 A 表示净质量流量是由溶液向反溶剂方向, 少量的反溶剂扩散至溶液中不足以引起相分离, 此时溶质(聚合物)的析出主要是由溶剂“气化效应”来控制, 所得出的颗粒大而分散; 途径 B 表明有足够的反溶剂扩散至溶液, 使系统跨越双结点线, 进入富聚合物相, 此时晶核可能在溶剂富含相生成, 而在富聚合物相长大, 这可能是导致析出中空颗粒的原因; 途径 C 表明系统在临界点附近通过

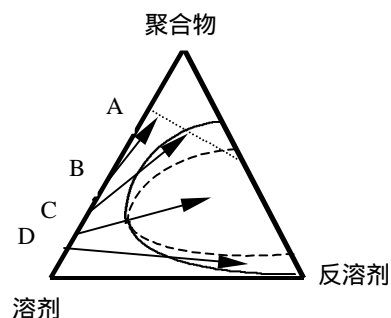


图 1 SAS 过程的传质途径

旋节线,此时会发生明显的相分离,这可能是形成细丝状析出的原因;途径 D 表明反溶剂的扩散速率远大于溶剂的气化速率,此时溶液会迅速膨胀,晶核在反溶剂富含相生成并长大,导致析出的聚合物颗粒小而均匀。从这些可能的传质途径,我们可以得到启发:对于 SAS 过程来说,质量传递是一个非常重要且又十分复杂的过程,控制传质过程,就可以控制所形成的颗粒的几何特性。因此,对 SAS 过程传质机理的研究十分必要。

迄今,关于 SAS 过程机理性的理论研究,大多限于“平衡”问题,即只针对系统的热力学和相行为及其模型化。由于考虑的只是“平衡”状态,无法说明“传递”特性,也就无法对 SAS 过程进行描述。Kikic 等<sup>[7]</sup>曾提出了一个准稳态的 SAS 过程传质模型,借此对传质过程进行定量描述。该模型借鉴喷雾塔中的传质分析,将每个溶液雾滴看成是孤立的(互不干涉)、被无限大且处于静止状态的反溶剂“气体”包围着的微球,根据溶液流量及假定的初始液滴直径,可以计算出液滴的总传质面积,借用低压下获得的经验传质系数,可计算出通过界面(液滴表面)的传质量。这种模型仍然采用传统的宏观传质分析方法,且其过于简化,难以反映 SAS 过程的传质机理。

### 3 结语

综上所述,尽管对 SAS 过程的研究起步才不久,但已充分展示了其广阔的应用前景,它可为化工、生物化工、医药等行业具有高附加值的特殊性能超细粉体的加工,提供一条有效途径。目前国内外对 SAS 过程的研究,还处于实验研究的初级阶段,对一些重要现象,尚不能作出深入的解释,对一些影响过程进行的重要参数的作用效果,尚不能给出统一的判断。要在 SAS 过程研究中有突破性进展,必需针对过程机理,进行系统的理论研究。其中重要的一步是,从过程的“平衡”问题,跨向过程的“传递”问题。也就是说,进行传质机理研究。

### 参考文献

- [1] Eckert C A, Knutson B L, Debenedetti P G. *Nature*, 1996,383(6598): 313~318.
- [2] Reverchon E. *Proceedings of the International Meeting of the GVC-Fachausschuss "Hochdruckverfahrenstechnik" on High Pressure Chemical Engineering*. Karlsruhe, Deutschland, 1999: 256~262.
- [3] Gallagher P M, Coffey M P, Krukoni V J et al. *ACS Symp. Series*, 1989,406: 334~341.
- [4] Reverchon E, Della Porta G, Pace S et al. *Ind. Engng Chem. Res.*, 1998, 37(4): 952~956.
- [5] de la Fuente Badilla J C, Peters C J, de Swaan Arons J. J. *Supercritical fluids*, 2000,17(1): 13~23.
- [6] Dixon D J, Johnston K P, Bodmeier R A. 1993, 39(1): 127~139.
- [7] Kikic I, Bertucco A, Loca M. E. Reverchon (ed.), *Proc. Fourth Italian Conf. On Supercritical Fluids and their Applications*. 1997: 299~305.