

超临界反溶剂过程制备槲皮素超细颗粒^{*}



刘学武, 李志义, 韩 冰, 夏远景, 苑塔亮

(大连理工大学 流体与粉体工程研究设计所, 辽宁 大连 116012)

LIU X W

摘 要: 超临界反溶剂过程是近年来提出的一种制备纳微米粉体材料的新方法。本研究建立了一套连续的超临界反溶剂过程实验装置, 以槲皮素、乙醇及二氧化碳系统为研究对象, 实验研究了不同压力、温度和二氧化碳与溶液流率比对结晶颗粒形状与尺寸的影响。实验结果表明: 采用乙醇作为有机溶剂可制备出平均直径在 1~ 6 μm 范围内的槲皮素超细颗粒; 且操作压力对实验结果的影响最大, 温度次之, 体积流率比影响最小。

关键词: 超临界反溶剂过程; 超细颗粒; 槲皮素

中图分类号: TQ029. 32; TQ028. 32

文献标识码: A

文章编号: 0253- 2417(2004)02- 0073- 04

PREPARATION OF MICROPARTICLE OF QUERCETIN BY SUPERCRITICAL ANTI-SOLVENT PROCESS

LIU Xue-wu, LI Zhi-yi, HAN Bing, XIA Yuan-jing, YUAN Ta-liang

(*Research and Design Institute of Fluid and Powder, Dalian University
of Technology, Dalian 116012, China*)

Abstract: Supercritical anti-solvent (SAS) process is a recently developed technology to produce micro- and nano- particles. This paper presents a continuous apparatus to conduct SAS process experiments. With the apparatus, the effects of pressure, temperature and flow ratio of CO₂ to the solution on the shape and size of the particles are studied in a quercetin-ethanol-CO₂ system. The experimental results show that spherical quercetin microparticles with diameters ranging 1- 6 μm can be obtained by SAS process when ethanol is used as organic solvent. The most effective parameter on the shape and size of the particles is pressure, followed by temperature and the last is flow ratio of CO₂ to solution.

Key words: supercritical anti-solvent process; micro- particles; quercetin

槲皮素, 属黄酮类化合物, 存在于许多植物的花、叶、果实中, 多以苷的形式存在, 经酸水解可得到槲皮素。从本世纪初直到最近, 国内外学者对槲皮素的提取、纯制、结构测定、药理与临床都进行了大量的研究工作。据报道, 槲皮素具有祛痰、止咳、平喘、降血压、扩张冠脉、降血脂、抗心律失常、抗血小板聚集、抗氧化、抗肿瘤等广泛的药理作用。最近将槲皮素制成片剂, 应用于临床并取得了良好的效果。对槲皮素的超细化处理, 使之达到微米级甚至纳米级, 做成喷雾剂或缓释药物, 会有更新的发现。

* 收稿日期: 2003- 11- 13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20176003)

作者简介: 刘学武(1974-), 男, 黑龙江牡丹江人, 讲师, 从事超临界流体技术方面研究工作;

E-mail: liu_xuewu@21cn.com

近10年来,各种基于超临界流体应用的超微细化技术已经被提出并作为传统生产的一种替代方式。实际上,超临界流体可以取代液体溶剂用于生产可控直径的微粒,而且还可以避免溶剂污染。该技术已经被应用于许多领域,例如制备炸药、催化剂、聚合物、生物高分子、药物和染色微粒等^[1~6]。其中最具有代表性的为超临界反溶剂过程(简称SAS),原理为:将要制成纳微米粉体的固体(溶质)先溶于有机溶剂中形成溶液,再将该溶液迅速喷洒在超临界流体(SCF,通常是超临界CO₂)中,此溶液中的溶质不溶于SCF,但溶剂却能与SCF互溶,当SCF将溶液中的溶剂反溶后能在极短的时间内使溶液形成极大的过饱和度,促使溶质以纳米或微米颗粒析出^[7~8]。SAS过程的最大特点是:当选择的SCF和操作条件合适时,溶液中的溶剂会被SCF完全溶解,析出的溶质可以是无污染的干燥粉体,且颗粒可按设计要求而具有不同的大小和形状。

作者用SAS技术对槲皮素加以处理,研究用该项技术是否可以对其细化以至于获得更优质的微粒尺寸(PS)和微粒尺寸分布(PSD)。同时通过改变压力、温度和CO₂与溶液流率比等操作参数,研究过程变量对颗粒形状和尺寸的影响。

1 实验装置、原料与方法

1.1 原料

槲皮素:分子式C₁₅H₁₀O₇,相对分子质量302.24,含水分1.0%,灼烧残渣0.1%;乙醇:分析纯,天津市化学试剂一厂,纯度大于99.5%;CO₂:由大连理工大学化工学院提供,纯度99%;分析仪器:光学显微镜,型号:XCP-10CA。

1.2 实验装置

自制的连续式超临界反溶剂实验装置,如图1所示,包括液体进料系统、CO₂进料系统、高压釜(结晶器)、气液分离器及气体质量流量计、温度和压力控制等6部分。高压釜外有恒温水浴,以便在溶质结晶过程中保持稳定的温度。该装置的最高操作压力为40 MPa,喷嘴孔径为75 μm。温度、压力、溶液流速及CO₂流速都采用计算机进行测量及控制,其测量精度分别为±0.01 °C、±0.01 MPa、±0.001 L/min及±0.001 L/min。

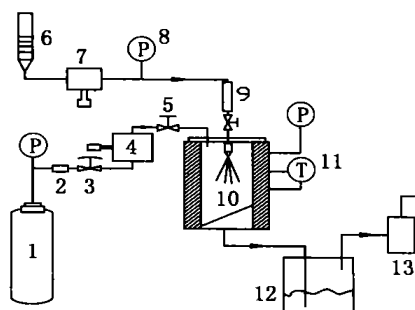
1.3 溶液的配制

用电子秤称一定量的溶质(槲皮素),并将其置入适量的溶剂(乙醇溶液)中(注意,溶质的溶解度很小),然后在多功能磁力搅拌器上进行搅拌。为了得到尽量大的浓度,搅拌时间应超过1 h。搅拌结束后,溶液要用定性滤纸过滤以防溶液阻塞喷嘴。

1.4 实验方法

为考察超临界反溶剂过程制备槲皮素微粒的情况,该实验选择压力、温度、超临界二氧化碳与溶液的流量比(体积流量)3个因素作为实验考察对象。

由于CO₂无毒、无味、不燃、不污染环境,且便宜易得,临界参数(临界压力为7.23 MPa,临界温度为31.2 °C)不高,可以在接近常温下操作,此外,超临界CO₂可以将有机溶剂彻底溶解,使析出的微粉无溶剂残留,达到非常高的纯度,这是任何现有方法无可比拟的。因此实验采用CO₂作为超临界反溶剂。实验时首先对系统进行升温,使温度稍高于实验要求的温度。打开CO₂气瓶,开启CO₂液体泵,对高压釜加压。启动温度、压力和流速测量装置,控制实验所需温度、压力和流速值。当系统达到实验值后,打开溶液计量泵,使溶液经喷嘴喷入高压釜内,记录操作时间、反溶剂及溶液的瞬时和累积流量。利用高压釜底的截止阀将CO₂和被反溶解的乙醇溶液从分离釜中降压分离,溶剂可以回收再利用。在此过程中,高压釜内的压力保持在一恒定值。搜集到足够的微粒后,停止溶液的供应,而继续通入CO₂将剩余的乙



1. CO₂ 气瓶 CO₂ cylinder; 2. 净化器 purifier; 3, 5. 压力调节阀 high pressure valves; 4, 7. 高压液体泵 high pressure pumps; 6. 溶液罐 solution tank; 8. 压力表 pressure gauge; 9. 预热器 pre-heater; 10. 高压釜 autoclave; 11. 温控表 temperature gauge; 12. 气液分离釜 depressurizing tank; 13. 体积流量计 rotameter

图1 超临界反溶剂过程装置示意图

Fig. 1 Schematic representation of a SAS continuous apparatus

醇溶液清除, 防止溶质的再溶解, 此过程要持续 2 h 左右。

2 结果及讨论

2.1 压力对颗粒形貌及大小的影响

由于 CO_2 的注入和压力的增加导致了乙醇溶液的膨胀, CO_2 对乙醇溶解, 乙醇向 CO_2 溶剂扩散, 使溶质迅速达到过饱和而析出, 形成结晶微粒。沉淀的结晶微粒被高压釜底部的过滤器收集起来。实验考察了在温度 $45\text{ }^\circ\text{C}$, 气液流速比为 15 时不同压力对生成晶体的大小和特征的影响情况, 如图 2 所示。溶液喷射入结晶釜 30 min, 清洗过程持续 90 min。

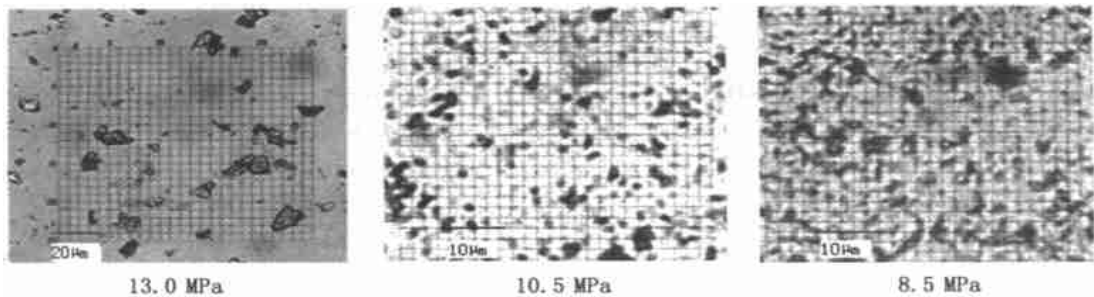


图 2 不同压力对晶体颗粒影响的光镜图片

Fig. 2 Photographs of quercetin microparticles precipitated from ethanol under different pressures

如图 2 所示, 压力为 8.5 MPa 时, 大部分晶粒处于无定形态, 最大直径 $50\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $3\sim 8\text{ }\mu\text{m}$; 分布最多的直径 $15\sim 30\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $18\text{ }\mu\text{m}$; 晶粒分布不均匀; 当压力为 10.5 MPa 时, 晶粒呈不规则球状; 最大直径 $10\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $1\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $6\text{ }\mu\text{m}$, 晶粒分布较为均匀; 当压力为 13.0 MPa 时, 晶体变长, 连接在一起, 形成了絮状。晶粒最大直径 $5\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $1\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $3\text{ }\mu\text{m}$ 。由此可见, 随着操作压力的增加, 所得到的颗粒会随之减小。

2.2 温度对颗粒形貌及大小的影响

实验考察了压力 13.0 MPa 、气液流率比 20、溶液喷射时间为 45 min 时, 考察不同温度对颗粒形态的影响, 如图 3 所示。

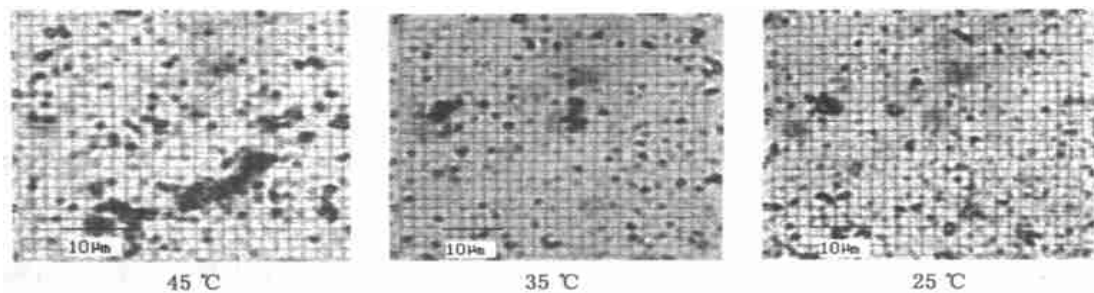


图 3 温度对颗粒影响的光镜图片

Fig. 3 Photographs of quercetin microparticles precipitated from ethanol under different temperatures

由图 3 可见, 当温度为 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 晶粒不定形, 最大直径 $10\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $0.5\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $2\text{ }\mu\text{m}$; 晶粒大体上均匀分布, 主要集中在 $1\sim 3\text{ }\mu\text{m}$; 当温度为 $35\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 晶粒为球形与长条形; 最大直径 $7\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $1\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $2\text{ }\mu\text{m}$; 晶粒分布比较均匀, 粒径主要集中在 $1\sim 3\text{ }\mu\text{m}$ 之间; 当温度为 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 时晶粒为条形, 最大直径 $3\text{ }\mu\text{m}$, 最小直径 $0.5\text{ }\mu\text{m}$, 平均直径 $1\text{ }\mu\text{m}$, 晶粒分布均匀, 主要集中在 $0.5\sim 2\text{ }\mu\text{m}$ 之间。因此, 在所研究的温度范围内, 温度越低制备的微粒平均粒径越小, 分布越均匀。

2.3 气液流率比对颗粒形貌及大小的影响

实验条件为压力 13.0 MPa , 温度 $35\text{ }^\circ\text{C}$, 实验过程溶液喷射时间为 45 min 时, 实验发现, 只要气液流

率比大于 10, 对颗粒粒径及分布的影响很小, 反溶剂可以充分溶解乙醇溶剂, 使槲皮素很快达到过饱和而结晶; 气液流率比小于 10, 乙醇溶剂不能完全随反溶剂进入分离釜, 对已结晶的颗粒会形成二次溶解, 或者收集到的颗粒很少, 或者已结晶的溶质长大, 粒径分布极不均匀。

3 结论

尽管对超临界反溶剂过程生产超细微粒的研究起步才不久, 但已充分展示了其广阔的应用前景。实验确定了利用超临界反溶剂(SAS) 制备槲皮素的影响因素: 压力影响最大, 温度次之, 体积流率比影响最小; 确定了较佳工艺条件为: 压力 13.0 MPa, 温度 35 °C, 气液流率比大于 10。

参考文献:

- [1] GALLAGHER P M, COFFEY M P, KRUKONIS V J, *et al.* Gas anti-solvent recrystallization: new process to recrystallization compounds insoluble in supercritical fluids, in supercritical fluids science and technology[C]. ACS Symp, 1989. 334- 341.
- [2] REVERCHON E. Supercritical anti-solvent precipitation of micro- and nano-particles[J]. J Supercritical Fluids, 1999, 15: 1- 21.
- [3] ECKERT C A, KNUTSON B L, DEBENEDETTI P G. Supercritical fluids as solvents for chemical and materials processing[J]. Nature, 1996, 383: 313- 318.
- [4] 韩冰, 刘学武, 李志义. 超临界反溶剂过程在生物制药中的应用[J]. 药学进展, 2003, 27(1): 26- 29.
- [5] 李志义, 丁信伟, 李岳. 超临界流体脱溶法制备超细粉体[J]. 化学工程, 2001, 29(2): 21- 26.
- [6] YAO S D, CHOI J H, LEE T J. Crystal formation of BaCl₂ and NH₄Cl using a supercritical fluid anti-solvent[J]. J Supercritical Fluids, 2000, 16: 235- 246.
- [7] 刘学武, 李志义, 韩冰. 超临界反溶剂法制备超细微粒研究[J]. 现代化工, 2003, 23(增刊): 242- 245.
- [8] 李志义, 丁信伟, 李岳. 超临界流体脱溶法制备超细粉体[J]. 化学工程, 2001, 29(2): 21- 26.

本刊信息

关于出版增刊的通知及论文要目

为了配合 2004 年 9 月在上海召开的国际“PCA 年会”, 以及缓解稿源积压、稿件周转期过长的矛盾, 现决定于 2004 年 7~ 8 月间编辑出版《林产化学与工业》增刊 1 期, 130 页左右, 定价: 人民币 20 元整(含邮资)。欢迎广大读者直接汇款到该刊编辑部订购。增刊论文要目如下:

- | | |
|----------------------------|--|
| 中国林产品化学利用概况(英) | 固体超强酸 MoO ₃ /ZrO ₂ 催化松节油合成松油醇的研究 |
| 中国松香松节油的研究概况(英) | 微波辐射下蒽烯与甲酸加成反应的研究 |
| 中国松香工业概况(英) | 微波辐射下 α-蒽烯与甲醇的加成反应 |
| 改性松香脂环氧树脂的固化反应特性 | 落叶松提取中低聚原花青素的含量测定 |
| 木材树脂的临界表面张力和临界 Hamaker 常数 | 含铝中孔分子筛 SO ₄ ²⁻ /Zr-MCM-41 催化松节油水合反应 |
| 微晶纤维素与抗菌剂复合体解析条件及其释放量 | 松香基环氧树脂/松节油基聚氨酯互穿网络聚合物结构与性能研究 |
| 由香茅醛到保幼激素类似物 ZR-515 的简便全合成 | 松香季戊四醇酯聚氧乙烯醚的表面活性研究 |
| 玫瑰精油提取工艺研究 | 天然迷迭香抗氧化剂的研究进展 |
| 纳米固体超强酸催化合成乙酸松油酯的研究 | 微波辅助提取兴安落叶松木材中阿拉伯半乳聚糖的工艺研究 |
| 金合欢醇羟基的溴取代反应研究 | 磁性纳米固体超强酸的制备及合成松香甘油酯的研究 |
| 丙烯海松酸二缩水甘油酯的合成、结构与性能 | 实验室间比对的水平测试——桐油样品的均匀性试验 |
| 桉木 AS-AQ 蒸煮及木质素特性研究 | 用磷钼酸催化合成马来海松酸反应的研究 |
| 广东淮山多糖的纯化及化学结构鉴定研究 | 表面活性剂协同芦丁提取研究 |
| 黄槿中生物碱含量的高效液相色谱分析 | 用苯乙酮作内标测定桉叶油中 1,8-桉叶油素的研究 |
| 松香酯乳液制备工艺研究 | 松节油合成生物活性角鲨烯反应路线的研究 |
| 石油树脂施胶剂在木浆中的应用研究 | |