

超临界流体强制分散溶液技术 及其在药物领域的应用

洪海龙, 韩利民, 竺宁, 索全伶

(内蒙古工业大学化工学院, 内蒙古呼和浩特 010051)

摘要: 超临界流体强制分散溶液技术以其独特的优点, 在药物超细化和微胶囊化等方面得到了广泛的应用。介绍了该技术的基本原理及工艺改进的研究情况, 综述了该技术在药物及药物载体超细微粒和药物微囊制备方面的应用进展。利用 SEDS 过程能制备粒度分布窄的微米级甚至纳米级的微粒, 能够将残留溶剂减小到非常低的质量浓度并且容易控制微粒粒径及粒度分布。

关键词: 超临界流体; 超细; 微球; 微胶囊

中图分类号: TQ469

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2011)11-0017-05

Solution enhanced dispersion by supercritical fluids technology and its application in pharmaceutical field

HONG Hai-long, HAN Li-min, ZHU Ning, SUO Quan-ling

(Chemical Engineering College, Inner Mongolia University of Technology, Hohhot 010051, China)

Abstract: Solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS) technology has been widely used in micronization and microencapsulation of pharmaceutical due to its unique advantages. The basic principle and process improvement of this technology is described. The application of this technology in preparation of the pharmaceutical ultrafine particles and drug microcapsules is reviewed. The SEDS technology shows superior performance such as precipitating micro- or even nanoparticles with a narrow particle size distribution (PSD), reducing the residual solvent in the product to very low concentration and easily controlling the particle size and PSD.

Key words: supercritical fluid; micronization; microsphere; microcapsule

药物超细后呈现出一些特殊的物理化学性质, 如表面积增大、溶解速率和饱和溶解度增高、胃肠道吸收好等。另外, 药物超细后可通过皮肤、气管和肺等部位给药来改变传统的给药途径, 并能减少用药量, 从而减小毒性和副作用, 提高患者的舒适度, 并减轻患者负担。而利用聚合物或蛋白质载体将药物制成微球或微胶囊后, 可防止药物在肠胃道内分解, 并能把药剂直接送到病灶部位; 同时, 载体可以使药物缓慢释放, 延长作用时间^[1]。

鉴于以上特点, 药物超细微粒、微球及微胶囊的制备已成为当前药物研究的热门课题, 主要包括以下几个方面: ①将难溶于水的药物超细后制成悬浮液或口服干粉; ②将药物分散在聚合物内或吸附在其表面上形成无定形粒子, 也称为微球; ③将药物表面用聚合物包覆形成球状粒子, 也称为微胶囊^[2]。传统的超细微粒制备方法有: 机械研磨、液体抗溶剂重结晶、冷冻干燥、喷雾干燥等。这些技术的主要缺

点是: 容易导致药物热降解或化学分解, 形成的粒子尺寸分布宽, 残留有机溶剂浓度高等。20世纪80年代发展起来的超临界流体沉淀 (supercritical fluid precipitation, SFP) 技术, 由于具有产品尺寸小、粒度分布窄、能够保持药物原有活性、对环境友好、工艺流程简单、操作参数容易控制等优点而成为引人注目的超细微粒制备方法。同时 SFP 技术可方便地除去产品中残留的痕量级有机溶剂而制得清洁的超细微粒, 近十几年来在医药研究领域得到了广泛应用。

超临界流体强制分散溶液 (solution enhanced dispersion by supercritical fluids, SEDS)^[3] 是近十几年来发展起来的一项 SFP 技术, SEDS 工艺与其他结晶工艺相比, 能更好地控制结晶过程的晶形, 能够制备高纯度的多种不同形貌的结晶物, 因而在药物微粒及微球的制备方面备受研究者的关注。本文根据文献报道, 结合作者的研究工作, 对该工艺的基本原理、工艺改进及其在药物研究领域应用的研究

收稿日期: 2011-05-20; 修回日期: 2011-09-08

基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目 (NJzc08065), 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2010BS0204), 内蒙古工业大学科学研究重点项目 (ZD200904)

作者简介: 洪海龙 (1979-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为超临界流体技术和天然产物化学, 0471-6575675, honghailong_1979@163.com。

进展等进行了分析总结。

1 SEDS 技术的基本原理及工艺改进

1.1 基本原理

SEDS 工艺的设计思想最早由 Bradford 大学的研究人员提出^[3],他们设计了同轴二流式喷嘴,通过同轴二流式喷嘴的 2 个流道分别把溶液与超临界二氧化碳(supercritical carbon dioxide, SC-CO₂)同时注入高压沉淀釜中,高速喷出的 SC-CO₂ 向流出喷嘴的溶液提供动能,使其散裂成非常细小的雾滴,同时,SC-CO₂ 作为抗溶剂向雾滴内部扩散造成溶液过饱和而沉淀析出细小的微粒,工艺流程简图如图 1^[2]所示。通过调整 SC-CO₂ 和有机溶剂的相对流速,可以控制雾化后形成细小的、混合均匀的液滴,从而控制颗粒的大小和粒径分布。

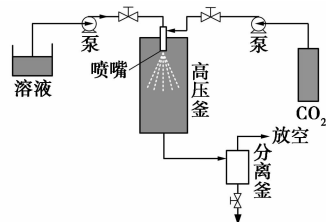


图 1 SEDS 过程工艺流程简图

1.2 工艺改进

在通常的操作条件下,水和 SC-CO₂ 具有很低的互溶性,因此使用二流式喷嘴的 SEDS 过程很难用于水溶性药物微粒的制备,为了解决这一问题,Tservistas 等^[4]对 SEDS 过程进行了改进,将一个共轴的 3 通道喷嘴(见图 2)应用到该过程中,有机溶剂、水溶液和 SC-CO₂ 分别经共轴的 3 个环形通道进入沉淀釜中,要求使用的有机溶剂与水在 SC-CO₂ 中难溶的缺陷,拓宽了 SEDS 过程的应用范围。

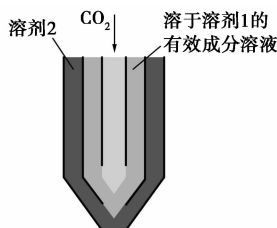


图 2 共轴三通道喷嘴

为了加强 SC-CO₂ 和溶液之间的传质,He 等^[5]设计了一个预成膜雾化的二流式喷嘴(见图 3)用于 SEDS 过程中,该喷嘴有 2 个流道,毛细内管流道,孔

径约 100 μm;同轴环隙流道,出口孔直径 3 mm,出口环隙约 20 μm。在环隙流道的壁面上均匀开有倾角为 45°的螺旋导流槽,用以引导流经该流道的流体做旋转运动,且环隙流道在出口处加工成锥形,以使溶液与喷嘴轴线成 45°夹角,以旋转液膜形式喷出,在喷嘴出口处,轴线方向高速喷出的 SC-CO₂ 射流对与其呈 45°角流出的液膜造成强烈冲击,从而使溶液有效雾化;同时高速 SC-CO₂ 射流对喷嘴出口周围流体的冲击扰流加剧了雾滴与 SC-CO₂ 间的混合,进而强化了雾滴与 SC-CO₂ 的质量传递,提高了溶液达到过饱和的速率,因此可形成更为细小的溶质微粒。

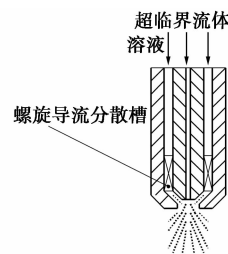


图 3 预成膜二流式喷嘴

2 SEDS 技术在药物微粒及微胶囊制备上的应用

2.1 药物超细微粒的应用

沙美特罗是一种平喘类药物,药物剂型以气雾剂和吸入粉剂为主,制备粒度和粒度分布可控的微粒是影响其应用的关键,因此,Bradford 大学的 Hanna 等^[3]提出 SEDS 过程时,选择了沙美特罗作为模式药物进行了超细化研究。在后续研究中他们又以扑热息痛作为模式药物,研究了药物溶液在 SC-CO₂ 中的湍流分散和微混现象,并描述了传质对微粒粒径及形态的影响。Moshashaée 等^[6]以二甲基亚砜为溶剂,采用 SEDS 过程对溶解酵素进行了超细化研究,制得了平均粒径为 1 ~ 5 μm 的微粒;经高分辨差示扫描量热法和高效阳离子交换色谱检测,超细后的溶解酵素未失去活性;顶空气相色谱检测,微粒中的二甲基亚砜残留质量含量低于 0.02%。许多药物为多晶形化合物,晶体形态不同,其稳定性、物理特性、溶解性及溶解速率等也就不同。控制这类药物的结晶过程以制备所需要的晶形,对于提高药品的质量具有重要意义。酰胺咪嗪(CBZ)是一种抗癫痫药物,至少存在着 3 种晶形,Edwards 等^[7]采用 SEDS 技术对 CBZ 同时进行了结晶及超细化,通过调节操作参数来控制结晶条件,从而成功地制

得了适用的CBZ晶体微粒。

尼克酸是用于治疗肺部疾病的典型药物,Rehman等^[8]实验测定了尼克酸在SC-CO₂以及含有甲醇助溶剂的SC-CO₂中的溶解度,并利用这些数据确定出了采用SEDS技术对尼克酸进行超细化的最佳操作条件,以制备适合于通过呼吸给药尺寸为1~5 μm的微粒。Velaga等^[9]采用SEDS技术对氢化可的松进行了超细化,并使用多段液体撞击装置对经SEDS过程得到的样品与原料初样进行了模拟粒子在生物体内沉积的实验。结果表明,经SEDS处理的超细微粒在多段液体撞击装置内沉积的量明显提高。他们还分别以丙酮和甲醇为溶剂,对布地奈德和氟尼缩松进行了超细化研究,利用扫描电镜和原子力显微镜测试了微粒的形态,使用多段液体撞击器研究了微粒的体外沉积作用。结果表明,利用丙酮作溶剂制得的微粒具有窄的粒度分布且90%的微粒粒径低于4 μm,几何平均直径大约为3 μm,符合气雾剂要求。

Pyo等^[10]采用SEDS技术分别以二甲基亚砜和乙醇为溶剂对胰岛素进行了超细化研究,得到了粒度分布窄的胰岛素和重组人类生长激素纳米粒子,利用Jasuja等式计算的液滴尺寸推测了微粒的理论粒径,通过比较微粒平均粒径的计算值和实验值,发现二者之间的相关系数为0.9738和0.995,说明通过此等式可以很好地估算微粒的平均粒径。

贺文智^[11]利用SEDS-PA过程,以二氯甲烷、甲醇、乙醇等为溶剂,分别对麻黄素、红木色素、胡萝卜素和黄芩甙进行了超细化研究,得到了长2~40 μm、断面直径0.7~1.1 μm的麻黄素微粒,长3~14 μm、断面直径0.2~1.1 μm的红木色素微粒,0.4~2.7 μm的胡萝卜素微粒,长3~30 μm、断面直径0.1~2.2 μm的黄芩甙微粒。

笔者^[12]也利用SEDS-PA过程,分别以二氯甲烷、二氯甲烷/甲醇和甲醇为溶剂,对虾青素、大黄素和白屈菜红碱进行了超细化研究,经超细处理后,尺寸20~30 μm的块状虾青素变为0.5~9.0 μm的无定形状超细微粒,尺寸25~80 μm的紫红色块状或短棒状β,β-二甲基丙烯酸酯紫草素变为1~12 μm的方块状、花瓣状、片状和椭球状超细微粒,长100~300 μm、断面直径3~10 μm的针状或棒状大黄素变为长2~40 μm、断面直径0.1~1.0 μm的棒状、纤维状及网状超细微粒,长约80 μm、断面直径约2.8 μm的长针状白屈菜红碱变为长0.8~8.0 μm、断面直径0.1~2.5 μm的方块状、缠绕状及短

棒状超细微粒。

于文利等^[13]采用SEDS过程,以丙酮为溶剂,对水飞蓟素进行了超细化研究,得到了100~300 nm的水飞蓟素纳米球形颗粒。考察了温度、压力和溶液浓度对颗粒形貌、粒径及粒度分布的影响。结果显示,温度和溶液浓度是影响粒径的主要因素,微粒粒径随温度和溶液浓度的减小而减小。

为了制备细小的葛根素微粒,Chen等^[14]在SEDS过程中,使用乙醇作溶剂的同时,添加了不溶葛根素的二氯甲烷。他们设计了2³因子实验考察了过程参数对微粒的表面形态、粒径和粒度分布的影响,结果显示非溶剂和溶剂之比是影响粒径的主要因素,随着非溶剂质量含量的增大,葛根素微粒的粒径明显减小。优化实验条件后得到的微粒平均粒径为0.19 μm,粒度分布窄,外观形态为表面光滑的球形颗粒。高压液相色谱、紫外光谱和质谱的测定结果显示,经SEDS过程超细后,葛根素的化学结构没有改变。

Quan等^[15]利用SEDS过程和传统的结晶法对槲皮苷进行了重结晶,分别得到了粒径为1~1.5 μm和9 μm的晶体粒子,可见利用SEDS过程可以制备更为细小的晶体粒子。Franceschi等^[16]利用SEDS过程对β-胡萝卜素进行了超细化,考察了压力、温度、抗溶剂流速、溶液流速和溶液质量浓度对超细化效果的影响,不同条件下得到的微粒粒径范围在3.2~96.8 μm,形态由片状变为树叶状。

2.2 聚合物载体超细微粒的应用

Palakodaty等^[17]利用SEDS过程,对一水α-乳糖进行了超细化研究。得到了平均粒径5~31 μm长针状或团聚的大块状微粒。通过Karl-Fisher分析了乳糖微粒中的水含量,通过DSC测定了端基结构,利用SEM分析了微粒的形态。

Ghaderi等^[18]利用SEDS过程,以二氯甲烷为溶剂,对生物降解的聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物、L-聚乳酸和聚己内酯进行了超细化研究。分别得到了粒径为130、0.5~5.0、30~210 μm的聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物球形微粒、L-聚乳酸聚球形微粒和聚己内酯薄片状微粒。

L-聚乳酸以其独特的生物降解性和生物相容性被广泛应用在药物输送系统中。Chen等^[19]分别利用SAS和SEDS过程对L-聚乳酸进行了超细化研究,考察了液滴粒径、L-聚乳酸溶液饱和度、压力、温度、溶液流速和L-聚乳酸分子量等实验参数对微粒粒径、粒度分布和表面形态的影响。结果

显示,通过改变实验参数,得到了平均粒径为 0.64 ~ 6.64 μm 的超细微粒,当采用 SEDS 过程,以二氯甲烷/丙酮混合液为溶剂时,得到了粒径及粒度分布小且表面光滑的球形微粒。

Kang 等^[20]利用 SEDS 过程分别对聚乳酸、聚羟基乙酸及聚乳酸/聚羟基乙酸共聚物(PLLA/PLGA)进行了超细化研究,利用扫描电镜、激光粒度测定仪、X 射线衍射、差示量热扫描法、傅里叶变换红外光谱和气相色谱等对微粒进行了测试表征。结果显示,得到的 PLLA/PLGA 微粒为表面光滑的球形颗粒,粒径范围在 1.76 ~ 2.15 μm ,经 SEDS 过程超细后,微粒的结晶度下降,使得微粒呈现出无定形态,纯的聚羟基乙酸很难得到小的微粒。

2.3 聚合物药物微囊的应用

Juppo 等^[21]利用 SEDS 过程,以甘露醇和聚丙烯酸树脂为聚合物载体,对 2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲基苄氨基)-3-羟甲基咪唑-[1,2-a]吡啶甲磺酸进行了包覆。利用 DSC 测定了样品的晶体性质,利用红外光谱测定了分子间的相互作用。

Young 等^[22]利用 SEDS 过程,制备了舒喘宁硫酸盐超细微粒以及舒喘宁硫酸盐/乳糖复合微粒。动态蒸汽吸附和原子力显微相图分析表明,微粒的非结晶区出现在微粒的表面,因此,在高温下,表面非结晶区有重结晶以及与乳糖载体有效结合的能力。

为了增加水不溶性药物头孢呋辛酯的溶解性,Jun 等^[23]采用 SEDS 过程制备了头孢呋辛酯的羟丙甲基纤维素 2910/聚乙烯吡咯烷酮 K30 的固体分散体微囊,通过差示量热扫描法、X 射线衍射、傅里叶变换红外光谱和扫描电镜表征了固体分散体的物理化学性质。结果显示,固体分散体的差示量热扫描和 X 射线衍射曲线中丢失了头孢呋辛酯的吸热峰和特征衍射峰,傅里叶变换红外光谱证实了头孢呋辛酯和羟丙甲基纤维素 2910/聚乙烯吡咯烷酮 K30 之间存在分子间氢键,从而导致形成的分散体成无定形态。溶解度实验结果表明制得的分散体的溶解度明显高于物理混合物的溶解度。

Kalogiannis 等^[24]利用 SEDS 过程,分别以二氯甲烷、二氯甲烷/二甲基亚砷混合液为溶剂,以 L-聚乳酸为聚合物载体对阿莫西林进行了包覆研究,考察了压力、温度、溶液质量浓度、二氯甲烷/二甲基亚砷体积比等过程参数对包覆效果的影响。Toropainen 等^[25]利用 SEDS 过程,以乙醇为溶剂,以 γ -环糊精为聚合物载体对布地缩松进行了包覆,研究了 γ -

环糊精形态的变化对布地缩松溶解性的影响,通过 XRPD、SEM、DSC 和 NMR 等对布地缩松/ γ -环糊精复合物的性质进行了分析表征。

Chen 等^[26]利用 SEDS 过程,以二氯甲烷为溶剂,L-聚乳酸为聚合物载体对 5-氟尿嘧啶进行了包覆研究,得到了 615 ~ 1 990 nm 球状微球,微球中二氯甲烷的残留量是 0.046%,微球的平均载药率和包覆率分别是 3.05% 和 17.8%。陈岚等^[27]采用 SEDS 过程,对制备阿莫西林-乙基纤维素-卡波谱缓释微囊进行了初步研究,得到了 2.85 ~ 5.48 μm 的药物微囊,其载药量为 9.53% ~ 9.70%,考察了药物微囊的释放度曲线,结果显示阿莫西林微囊具有明显的缓释效果。

贺文智^[11]利用 SEDS-PA 过程,以二氯甲烷为溶剂,并以聚乙二醇为聚合物载体对胡萝卜素进行了包覆研究,得到了 1 ~ 10 μm 的胡萝卜素/聚乙二醇微粒。笔者^[12]也利用 SEDS-PA 过程制备了粒径为 2 ~ 5 μm 的片状胡萝卜素/原花青素复合微粒;粒径为 2 ~ 40 μm 的大片状或椭球状虾青素/PEG 复合微粒;粒径为 3 ~ 20 μm 的大黄素/PEG 复合微粒,包括块状或棒状大黄素分散于 PEG 中,与片状或块状大黄素镶嵌于 PEG 上的 2 种复合微粒。

Li 等^[28]采用 SEDS 过程制备了葛根素磷脂复合物,考察了温度、压力、溶液质量浓度、SC-CO₂ 流量、溶液/SC-CO₂ 流量比等工艺参数对复合物粒径和形态的影响,得到的微粒为无定形,呈现为部分团聚的球状粒子,粒径大约 1 μm 。在此基础上,他们对 SEDS 过程和传统方法制备的葛根素磷脂复合物的物理化学性质进行了对比研究^[29]。差示量热扫描法、X 射线衍射、傅里叶变换红外光谱表征发现,不同方法制备的复合物的物理状态、热稳定性和分子间作用是相似的,溶解速率测试发现,SEDS 过程制备的葛根素磷脂复合物具有最好的溶解速率。

Priamo 等^[30]采用 SEDS 过程以二氯甲烷为溶剂,以聚羟基丁酸戊酸酯为载体,对 β -胡萝卜素进行了包覆研究,实验固定聚羟基丁酸戊酸酯的质量浓度不变,考察了 β -胡萝卜素质量浓度变化对包覆率的影响,结果显示,包覆率随 β -胡萝卜素质量浓度的增加而增加。

3 总结与展望

综上所述,本文介绍了 SEDS 过程的基本原理及其工艺的改进,归纳总结了 SEDS 过程在药物的微细化、微球化和微胶囊化研究方面的应用情况,从

中可以看出通过调整温度、压力、溶液质量浓度等过程参数可以得到不同粒径及粒度分布的药物微粒或微胶囊,这为制备不同需求的药物剂型提供了技术支持,因此,SEDS过程在药物新剂型的研究方面展现出了良好的应用前景。但是,目前SEDS过程的应用研究还只限于实验室阶段,对于如何将其设备放大,并将其应用于工业生产上还有待科学工作者们不断地研究和探索。

参考文献

- [1] Chattopadhyay P, Gupta R B. Production of antibiotic nanoparticles using supercritical CO₂ as antisolvent with enhanced mass transfer [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2001, 40(16): 3530 - 3539.
- [2] Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: literature and patent survey [J]. *J Supercrit Fluid*, 2001, 20(3): 179 - 219.
- [3] Hanna M, York P. Method and apparatus for the formation of particles; US, 005851453A [P]. 1998 - 12 - 22.
- [4] Tservistas M, Levy M S, Lo-Yim M Y A, *et al.* The formation of plasmid DNA loaded pharmaceutical powders using supercritical fluid technology [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2001, 72(1): 12 - 18.
- [5] He W Z, Suo Q L, Jiang Z H, *et al.* Precipitation of ephedrine by SEDS process using a specially designed prefilming atomizer [J]. *J Supercrit Fluid*, 2004, 31(1): 101 - 110.
- [6] Moshashaée S, Bisrat M, Forbes R T, *et al.* Supercritical fluid processing of proteins: I: lysozyme precipitation from organic solution [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11(3): 239 - 245.
- [7] Edwards A D, Shekunov B Y, Kordikowski A, *et al.* Crystallization of pure anhydrous polymorphs of carbamazepine by solution enhanced dispersion with supercritical fluids (SEDSTM) [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(8): 1115 - 1124.
- [8] Rehman M, Shekunov B Y, York P, *et al.* Solubility and precipitation of nicotinic acid in supercritical carbon dioxide [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(10): 1570 - 1582.
- [9] Velaga S P, Ghaderi R, Carlfors J. Preparation and characterisation of hydrocortisone particles using a supercritical fluids extraction process [J]. *Int J Pharm*, 2002, 231(2): 155 - 166.
- [10] Pyo D J. Two different shapes of insulin microparticles produced by solution enhanced dispersion supercritical fluid (SEDS) process [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2009, 30(5): 1215 - 1217.
- [11] 贺文智. 超临界流体强制分散溶液对天然药用成分的超细化与包覆 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2004.
- [12] 洪海龙. 天然药用色素的超细化与包覆 [D]. 呼和浩特: 内蒙古工业大学, 2008.
- [13] 于文利, 陈蓓怡, 赵亚平, 等. SEDS技术制备水飞蓟素纳米颗粒 [J]. *高校化学工程学报*, 2005, 19(5): 695 - 698.
- [14] Chen A Z, Li Y, Chau F T, *et al.* Application of organic nonsolvent in the process of solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂ to prepare puerarin fine particles [J]. *J Supercrit Fluid*, 2009, 49(3): 394 - 402.
- [15] Quan C, Johan C, Charlotta T. Carotenoids Particle Formation by Supercritical Fluid Technologies [J]. *Chinese J Chem Eng*, 2009, 17(2): 344 - 349.
- [16] Franceschi E, Cesaro De A M, Ferreira S R S, *et al.* Precipitation of β -carotene microparticles from SEDS technique using supercritical CO₂ [J]. *J Food Eng*, 2009, 95(4): 656 - 663.
- [17] Palakodaty S, York P, Pritchard J. Supercritical fluid processing of materials from aqueous solutions; the application of SEDS to lactose as a model substance [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(12): 1835 - 1843.
- [18] Ghaderi R, Artursson P, Carlfors J. Preparation of biodegradable microparticles using solution-enhanced dispersion by supercritical fluids [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(5): 676 - 681.
- [19] Chen A Z, Pu X M, Kang Y Q, *et al.* Study of poly(L-lactide) microparticles based on supercritical CO₂ [J]. *J Mater Sci: Mater Med*, 2007, 18(12): 2339 - 2345.
- [20] Kang Y Q, Yin G F, Ouyang P, *et al.* Preparation of PLLA/PLGA microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS) [J]. *J Colloid Interf Sci*, 2008, 322(1): 87 - 94.
- [21] Juppo A M, Boissier C, Khoo C. Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS [J]. *Int J Pharm*, 2003, 250(2): 385 - 401.
- [22] Young P M, Price R. The influence of humidity on the aerosolisation of micronised and SEDS produced salbutamol sulphate [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22(4): 235 - 240.
- [23] Jun S W, Kim M S, Jo G H, *et al.* Cefuroxime axetil solid dispersions prepared using solution enhanced dispersion by supercritical fluids [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(12): 1529 - 1537.
- [24] Kalogiannis C G, Michailof C M, Panayiotou C G. Microencapsulation of amoxicillin in poly(L-lactic acid) by supercritical antisolvent precipitation [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2006, 45(26): 8738 - 8743.
- [25] Toropainen T, Heikkilä T, Leppänen J, *et al.* Crystal structure changes of γ -cyclodextrin after the SEDS process in supercritical carbon dioxide affect the dissolution rate of complexed budesonide [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(6): 1058 - 1066.
- [26] Chen A Z, Pu X M, Kang Y Q, *et al.* Preparation of 5-fluorouracil-poly(L-lactide) microparticles using solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂ [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2006, 27(15): 1254 - 1259.
- [27] 陈岚, 张岩, 李保国, 等. 超临界流体增强溶液分散度法制备阿莫西林缓释微囊 [J]. *化学工程*, 2006, 34(1): 70 - 73.
- [28] Li Y, Yang D J, Chen S L, *et al.* Process parameters and morphology in puerarin, phospholipids and their complex microparticles generation by supercritical antisolvent precipitation [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2): 35 - 45.
- [29] Li Y, Yang D J, Chen S L, *et al.* Comparative physicochemical characterization of phospholipids complex of puerarin formulated by conventional and supercritical methods [J]. *Pharm Res* 2008, 25(3): 563 - 577.
- [30] Priamo W L, Cesaro de A M, Ferreira S R S, *et al.* Precipitation and encapsulation of β -carotene in PHBV using carbon dioxide as antisolvent [J]. *J Supercrit Fluid*, 2010, 54(1): 103 - 109. ■