

超临界 CO₂ 喷雾干燥制备乙基纤维素微粒的实验研究

张 岩^{1,2}, 陈 岚¹, 李保国¹, 华泽钊¹, 伍贻文¹, 刘哲鹏³, 陆伟跃³

(1. 上海理工大学食品与低温研究所, 上海 200093; 2 莱阳农学院食品科学系, 莱阳 265200; 3 复旦大学药学院, 上海 200032)

摘 要: 为了扩大喷雾干燥技术在生物物料微粒制备方面的应用, 在自行设计的实验台上, 以超临界 CO₂ 为干燥介质进行了乙基纤维素微粒的制备。研究了喷嘴出口直径、气液比、溶液浓度、温度、压力对微粒粒径及其粒径分布的影响。实验结果表明: 改变工艺参数, 可在较大范围内调控微粒大小, 所制微粒平均粒径为 1.07~9.84 μm; 气液出口为 8 mm 的喷嘴所得微粒粒径比 4 mm 的要小且分布变窄、粒度均匀; 气液比对微粒粒径的影响存在一个粒径最大值; 高浓度溶液所得微粒粒径比低浓度溶液大, 粒径分布略有变宽; 随温度升高, 微粒粒径增大, 高温时所得微粒的粒径分布比低温时宽; 随压力增加, 微粒粒径减小, 高压时所得微粒的粒径分布比低压时略有变窄。

关键词: 超临界 CO₂; 喷雾干燥; 乙基纤维素; 微粒

中图分类号: TQ 028.6; TQ 028.32

文献标识码: A

文章编号: 1002-6819(2004)05-0186-05

0 引 言

超临界 CO₂ 喷雾干燥制粒技术是近十几年来国内外正积极研发的一项新的制粒技术^[1], 它以超临界 CO₂ 为干燥介质, 取代了传统喷雾干燥制粒中的热空气。利用 CO₂ 在临界点附近随温度、压力等状态参数的微小变化, 其溶解能力发生极大变化的特性, 使溶剂充分溶解于超临界 CO₂ 中, 以制得微粒产品。与传统喷雾干燥相比, 超临界 CO₂ 喷雾干燥的优势在于: 通过对压力、温度等参数的调节, 可以很容易地控制所得微粒的形状、粒径及粒径分布等物性指标。而且, 所得微粒产品粒径小、粒径分布窄、几何形状均一。其另一显著优势是 CO₂ 的临界温度只有 31.1℃, 可使制粒操作在近似室温下进行, 避免了传统喷雾干燥中高温气流对微粒产品有效成分的过热破坏。目前, 该技术在食品、生物制品、药物载体等热敏性物料的微粒制备方面已引起人们的关注。

作为一项新的制粒技术, 随着超临界 CO₂ 的引入, 其设备结构、制粒过程等与传统的喷雾干燥制粒相比有了较大的改变, 影响因素相应增多。因此, 需要对超临界 CO₂ 中的制粒机理, 以及微粒物性随工艺参数的变化规律等基本问题重新认识。从目前国外研究现状来看, 这些问题的研究尚处于起步阶段, 机理方面侧重于多元混合物间相行为的研究, 工艺方面多以温度、压力等操作参数对微粒形状、粒径及其粒径分布的影响规律为主^[2-12]。但迄今为止, 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。而国内在利用超临界 CO₂ 喷雾干燥法制粒方面的研究尚未见有报道。因此, 有必要继续扩大实验对象和范围, 为试验规律的总结和制粒

机理的深入研究积累更多、更全面的实验数据。

乙基纤维素是纤维素分子链中乙氧基置换羟基所形成的衍生物。它具有毒性小、粘度大、成膜性能良好的特点, 常用于缓释微粒的载体。所得的缓释微粒可以保护芯材免遭破坏, 延缓作用时间, 提高作用效果。目前这一类微粒的制备已成为食品、饲料、农药、化妆品等行业的研究热点。

本文将在自行设计的实验台上, 利用超临界 CO₂ 喷雾干燥这一新的技术对乙基纤维素微粒的制备进行初步研究。探讨雾化喷嘴的结构、气液比、溶液浓度、CO₂ 的温度和压力等结构和工艺参数对粒径及粒径分布的影响, 为以后包囊微粒的制备提供实验依据。

1 实验装置及方法

图 1 为实验所用设备结构简图, 其主要组成: 高压沉积室 3, 容积 500 cm³, 用于完成微粒的制备和收集, 温度由恒温水浴控制, 压力由背压节流阀 9 调节; 高压液体泵 2 和 6, 两个均为柱塞泵, 一个用于液态 CO₂ 的加压和输送, 一个用于输送液体溶剂, 为了避免加压液体时出现气蚀影响泵的性能而增加了冷却头; 分离釜 4, 用于回收液体溶剂, 其压力调节由背压阀 10 完成, 出口处装有金属转子流量计 7 和湿式流量计 8 用来测量 CO₂ 的流速和流量; 其它包括 CO₂ 钢瓶 1, 压力表、温控仪、过滤器和管线等。

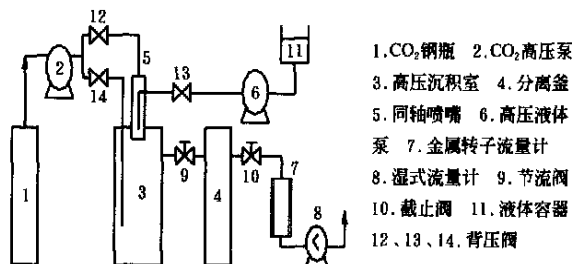


图 1 超临界 CO₂ 喷雾干燥制粒实验装置

Fig 1 Experimental apparatus for preparation of microparticles by using supercritical CO₂ spray drying

收稿日期: 2003-11-24 修订日期: 2004-04-11

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (No. 59836240); 上海市教委重点学科建设项目资助

作者简介: 张 岩 (1969-), 男, 博士生, 副教授, 上海理工大学 273 信箱, 200093。山东莱阳农学院食品科学系, 265200。Email: tzhyang@163.com

实验操作过程为: 先将 CO₂ 用高压柱塞泵通入沉积室达到实验要求的压力和温度, 然后一定量的液体物料由另一高压柱塞泵经同轴喷嘴与超临界 CO₂ 一起喷入沉积室, 进液结束后, 继续通入超临界 CO₂ 保压以清洗并带走残留的有机溶剂, 一定时间后停止进气, 降压排气可得产品微粒。实验过程中, 沉积室温度由水浴温控仪调节, 可在常温至 100 ℃ 范围内变化; 压力由背压阀控制, 最大可达 50 MPa, 气液流量则由高压泵控制。

乙基纤维素由复旦大学药学院提供; 丙酮为 A. R 级试剂(99.5%), 由上海精化科技研究所提供; 实验所用乙基纤维素的丙酮溶液浓度分别为 1% 和 3%; CO₂ 为食品级(99.9%), 由上海五钢服务开发公司提供。所得产品的粒径及其粒径分布由 FAM 激光测粒仪(上海理工大学颗粒仪器研究所)测定, 所测平均粒径为 Sauter 平均粒径, 即以微粒总体平均体积与平均表面积之比值计算。粒径分布以不同粒径微粒的体积占全部微粒总体积的百分率表示。

2 结果与分析

对超临界 CO₂ 喷雾干燥制粒过程而言, 当溶液和超临界 CO₂ 由高压泵经喷嘴喷入沉积室时, 溶液被分散成细小的雾滴, 并被超临界 CO₂ 吸收溶解。随着溶剂不断被超临界 CO₂ 萃取, 液滴直径进一步变小, 液滴表面溶质浓度不断增加并在某一时刻达到其临界饱和浓度, 液滴内将发生成核过程。由成核和生长理论可知, 微粒的析出速度和生长速度决定着微粒的大小及其分布, 当析出速度大于生长速度时, 形成的微粒数量多且粒径小, 分布窄。反之, 粒径较大, 分布较宽。由于微粒析出的速度和生长速度受溶液过饱和度的影响, 故只要控制影响溶液过饱和度的因素就可得到不同粒径和粒径分布要求的微粒。除了喷嘴、沉积室的结构参数外, 溶液的流速和浓度、CO₂ 的流量、温度、压力、气液接触方式以及溶剂和溶质的性质等因素等都从不同角度影响液体的雾化效果和干燥成粒机理。以下将分别对其中一些主要因素的实验结果和规律进行讨论和分析。

2.1 喷嘴出口直径对粒径的影响

喷嘴又称雾化器是喷雾干燥制粒设备的关键部件, 其结构的不同直接影响液体雾化分散效果, 进而影响微粒的形成和物性。本试验采用的雾化喷嘴是对传统气流式喷嘴的改进, 具体结构已申请了专利。这里以喷嘴出口直径 D_p 为指标, 考察结构变化对微粒粒径 D 的影响。实验条件为: 温度 T 为 35 ℃, 压力 P 为 9 MPa, 乙基纤维素浓度 C 为 1%。表 1 和图 2 为实验结果。

表 1 喷嘴出口直径对微粒粒径的影响
(温度 40 ℃, 压力 9 MPa, 乙基纤维素浓度 1%)

微粒平均粒径 $D/\mu\text{m}$			
液体流速 $v/\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$	0.147	0.193	0.307
出口直径 $D_p/4\text{ mm}$	2.65	7.32	4.62
$D_p/8\text{ mm}$	1.07	6.38	1.26

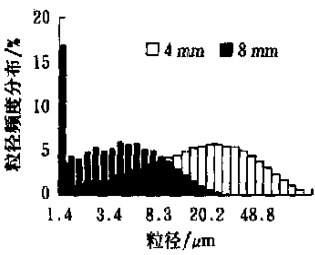


图 2 不同直径喷嘴所得微粒的粒径频度分布
(温度 40 ℃, 压力 9 MPa, 乙基纤维素浓度 1%)
Fig. 2 Particle size distribution of microparticles formed by different spray nozzle diameters ($T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 9\text{ MPa}$, $C = 1\%$)

由表 1 可见, 在液体流速相同的条件下, 喷嘴出口直径为 8 mm 时所得粒径普遍较直径为 4 mm 的小。这可能是由于当出口直径较大时, 所形成的液膜较薄, 经气流冲击、摩擦后分散成的雾滴更小。同时, 气液间的传质因雾滴总表面积的增大而加强, 溶剂蒸发速度加快, 雾滴更快达到过饱和状态。所以在液体流量一定的情况下, 微粒沉积以成核析出为主, 瞬间成核数量增多, 粒径减小。

由图 2 也可以看出, 其粒径分布也变窄, 表明形成的微粒较均匀。由此可以初步得出, 改变喷嘴的结构, 可在一定范围内控制粒径及粒径分布, 并使之符合不同的制粒要求。以下实验都以出口直径为 8 mm 的喷嘴为研究对象。

2.2 气液比对粒径的影响

试验在温度 40 ℃, 压力 9 MPa, 液体流速 $Q = 108\text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 乙基纤维素浓度 1% 的条件下进行。具体实验时, 固定液体流量不变, 只改变 CO₂ 流量。实验结果见图 3。

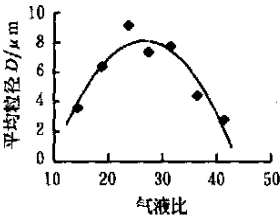


图 3 气液比对微粒粒径的影响(温度 40 ℃, 压力 9 MPa, 液体流速 $Q = 108\text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 乙基纤维素浓度 1%)
Fig. 3 Effects of mass ratio between gas and liquid on the mean size of microparticles
($T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 9\text{ MPa}$, $V = 108\text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, $C = 1\%$)

气液质量比是影响平均雾滴粒度的重要参数之一。随气液比增大, 雾滴粒度减小, 相应地微粒粒径也减小。但本实验所得结果显示, 微粒粒径呈先增后减趋势。由于多次重复实验的结论相似, 故可排除人为测试误差干扰。

其原因一方面可能是由喷嘴结构造成的, 即对本实验所自行设计的喷嘴, 当气液比改变时, 存在一个平均粒径的最大值, 如在气液比为 27 附近, 这将在以后的喷嘴雾化性能实验中进一步研究。另一方面可能是当气液

比低于 27 时, 颗粒析出后以团聚生长为主, 颗粒容易长大, 故粒径随气液比增大; 而当气液比高于 27 时, 随着气液比的增加, 气体流速变大, 导致气动力增大, 析出的颗粒运动加快, 碰撞加剧, 容易出现颗粒破碎现象, 故颗粒粒径反而减小。本实验范围内, 随气液比变化, 粒径可控制在 $2.8 \sim 9.15 \mu\text{m}$ 之间。

2.3 溶液浓度对粒径的影响

图 4 为温度 40°C , 压力 9 MPa , 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 乙基纤维素浓度分别为 1.0% 和 3.5% 时, 所得微粒粒径的对比。

由图 4 可见, 高浓度溶液所得微粒粒径比低浓度溶液要大。这是因为溶液浓度是影响雾滴形成和大小的重要物性参数。浓度高, 相应的固体含量高, 粘度大, 形成雾滴所需的能量高。因而当超临界 CO_2 的量恒定时, 高浓度液体形成的雾滴较大, 使得气液接触面积减少, 传质效果减弱, 雾滴达到过饱和状态的时间加长, 瞬间成核数量减少, 颗粒的沉积以生长为主要机理, 所以形成的颗粒粒径较大。另外, 浓度高的溶液所得颗粒易出现团聚现象, 这与 Reverchon 等人的研究结论相一致^[12], 而 2001 年, Taki 等^[13]人则发现溶液浓度的增加存在一个上限, 如对聚乳酸溶液, 浓度上限为 3.0% , 超过此上限不能得到颗粒。

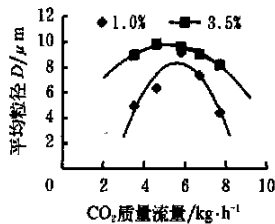


图 4 溶液浓度对微粒粒径的影响(温度 40°C , 压力 9 MPa , 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$)

Fig 4 Effect of solution concentration on the mean size of microparticles($T = 40^\circ\text{C}$, $P = 9 \text{ MPa}$, $v = 0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$)

由图 4 还可看出, 无论液体浓度高低, 随 CO_2 流量的增加, 微粒粒径先增大后减小。这与气液比的影响规律一致。本实验中, 对 1.0% 浓度的乙基纤维素溶液, 所得粒径范围可控制在 $3.61 \sim 9.15 \mu\text{m}$ 之间, 而对 3.5% 浓度的乙基纤维素溶液, 粒径范围在 $8.19 \sim 9.84 \mu\text{m}$ 之间。

2.4 温度对粒径的影响

图 5 和图 6 为压力 9 MPa , CO_2 流量 (L) $3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$, 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 乙基纤维素溶液浓度 1.0% 条件下, 所得 CO_2 温度对粒径及粒径分布的影响。

由图可见, 随温度升高, 微粒粒径增大。高温时所得微粒的粒径分布比低温时宽。

这是由超临界 CO_2 性质决定的, 即在其他条件不变的情况下, 超临界 CO_2 的密度随温度升高而降低, 使得其溶解溶剂的能力下降, 溶液雾滴达到过饱和的时间延长, 瞬间成核速度降低, 成核数量减小, 因此, 所得微

粒粒径增大。而此时, 由于微粒的析出以生长为主, 相应地形成最终产品的时间加长; 微粒相互间的团聚和碰撞, 也导致产品的均匀性变差, 故粒径分布变宽。

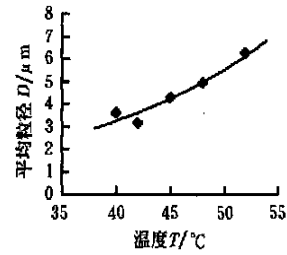


图 5 温度对微粒粒径的影响(压力 9 MPa , CO_2 流量 $3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$, 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 溶液浓度 1.0%)

Fig 5 Effect of temperature on the mean size of microparticles($T = 40^\circ\text{C}$, $P = 9 \text{ MPa}$, $v = 0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, $C = 1.0\%$, $L = 3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$)

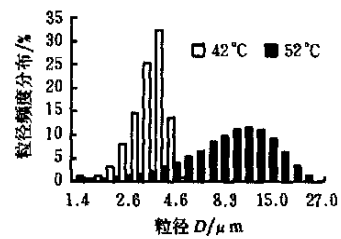


图 6 不同温度时的粒径频度分布(压力 9 MPa , CO_2 流量 $3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$, 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 溶液浓度 1.0%)

Fig 6 Particle size distribution at different temperatures($T = 40^\circ\text{C}$, $P = 9 \text{ MPa}$, $v = 0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, $C = 1.0\%$, $L = 3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$)

从液滴与超临界 CO_2 的传质过程分析, 当干燥进行时, 雾滴内溶剂先以雾滴内部到表面的浓度梯度为推动力逐渐向表面转移。然后, 溶剂在液滴表面汽化, 并向超临界 CO_2 相中传递。随着温度升高, 超临界 CO_2 与溶剂间的浓度梯度增加, 溶剂蒸发速度加快, 液滴达到过饱和态的时间缩短, 故形成的微粒粒径应减小, 粒径分布变窄。由此可以推断, 温度最终影响效果取决于两个作用方向。如果是前者为主, 则随温度升高, 所得微粒增大; 反之, 所得微粒减小。2002 年, Cocero 等^[14]人还发现温度较高时, 形成的颗粒容易团聚, 这也是颗粒粒径增大的原因之一。

在本实验温度范围 $40 \sim 52^\circ\text{C}$ 内, 所得粒径在 $3.16 \sim 6.26 \mu\text{m}$ 之间, 没有出现明显团聚现象。

2.5 压力对粒径的影响

图 7、图 8 为温度 40°C , CO_2 流量 $3.5 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$, 液体流速 $0.108 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, 乙基纤维素浓度 1.0% 的条件下, 所得压力对粒径及粒径分布的影响。由图可以看出, 随压力增加, 微粒粒径减小。高压时所得微粒的粒径分布比低压时略有减小。

这是因为在其他条件不变的情况下, 当压力增大时, 一方面超临界 CO_2 的密度随压力升高而增大, 其溶解能力提高, 液滴中溶剂的蒸发干燥速度增大。另一方

面喷嘴处压降增大, 雾化液滴粒径因气流冲击能量增加而变小, 增大了气液接触面积, 增强了气液间传质效果, 使得液滴的干燥速度增大。两者的共同作用使得液滴达到过饱和的时间缩短, 瞬间成核速度加快, 成核数量增多, 微粒的沉积此时以均匀析出为主。因此, 所得最终产品的粒径及粒径分布随之减小。但压力过大也会对微粒形状产生负面影响, 2000 年, Moshashae 等^[15] 人曾观察到高压时微粒形成架桥 (Formation of bridge) 现象, 即微粒间相互粘连, 这会影响芯材的活性。

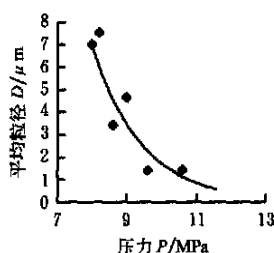


图 7 压力对微粒粒径的影响 (温度 40 °C, CO₂ 流量 3.5 kg · h⁻¹, 液体流速 0.108 m · s⁻¹, 乙基纤维素浓度 1.0%)
Fig 7 Effect of pressure on the mean size of microparticles
($T = 40^{\circ}\text{C}$, $P = 9\text{ MPa}$, $v = 0.108\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, $C = 1.0\%$,
 $L = 3.5\text{ kg}\cdot\text{h}^{-1}$)

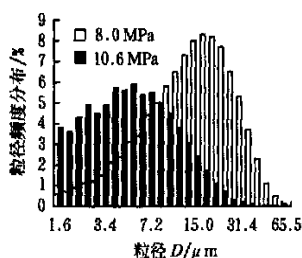


图 8 不同压力时的粒径频度分布 (温度 40 °C, CO₂ 流量 3.5 kg · h⁻¹, 液体流速 0.108 m · s⁻¹, 乙基纤维素浓度 1.0%)
Fig 8 Particle size distribution at different pressure
($T = 40^{\circ}\text{C}$, $P = 9\text{ MPa}$, $v = 0.108\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$,
 $C = 1.0\%$, $L = 3.5\text{ kg}\cdot\text{h}^{-1}$)

在本实验压力范围 8.0~10.6 MPa 内, 所得微粒为均匀分散状, 平均粒径在 1.39~7.53 μm 之间。

3 结 论

在自行研制的实验台上, 对超临界 CO₂ 喷雾干燥制粒技术进行了初步的研究, 从微粒粒径及粒径分布的角度得出了主要影响因素的控制范围和一般性规律, 主要结论如下:

1) 以超临界 CO₂ 为干燥介质的喷雾制粒技术可用于制备微粒。在本实验范围内, 对 1.0% 的乙基纤维素和丙酮溶液, 所得微粒平均粒径在 1.07~9.84 μm 之间。

2) 出口为 8 mm 的喷嘴所得微粒粒径比 4 mm 喷嘴所得的微粒粒径要小且分布变窄、粒度均匀。随气液比变化, 粒径可控制在 2.80~9.15 μm 之间。

3) 高浓度溶液所得微粒粒径比低浓度溶液大, 粒径分布略有变宽。对 1.0% 浓度的乙基纤维素溶液, 所

得粒径范围可控制在 3.61~9.15 μm 之间; 而对 3.5% 浓度溶液, 粒径范围在 8.19~9.84 μm 之间。

4) 随温度升高, 微粒粒径增大, 粒径分布变宽。温度范围 40~52 °C 内, 所得粒径在 3.16~6.26 μm 之间。

5) 随压力增加, 微粒粒径减小, 粒径分布变窄。压力范围 8.0~10.6 MPa 内, 所得粒径在 1.39~7.53 μm 之间。

[参 考 文 献]

- [1] 朱自强 超临界流体技术——原理与应用[M] 北京: 化学工业出版社, 2000. 9
- [2] Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey[J]. The Journal of Supercritical Fluids, 2001, 20: 179-219
- [3] Santos I, Richard J, Pech B, et al. Microencapsulation of protein particles within lipids using a novel supercritical fluid process[J]. International journal of pharmaceutics, 2002, 242: 69-78
- [4] Sieves R E, Karst U, Milewski P D, et al. Formation of aqueous small droplet aerosols assisted by supercritical carbon dioxide[J]. Aerosol science and technology, 1999, 30: 3-15
- [5] Debenediti P G, Lin G B, Prudhomme R K. Formation of protein microparticles by antisolvent precipitation[P]. European Patent, 0542314A1, 1992
- [6] Kompella U B, Koushik K. Preparation of drug delivery systems using supercritical fluid technology[J]. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier System, 2001, 18: 173-199
- [7] Hile D, Mary L, Amirpour A, et al. Active growth factor delivery from poly(D, L-lactide-co-glycolide) foams prepared in supercritical CO₂[J]. Journal of controlled release, 2000, 66: 177-185
- [8] Thiering R, Dehghani F, Dillow A. Solvent effects on the controlled dense gas precipitation of model proteins[J]. Journal of chemical technology and biotechnology, 2000, 75: 42-53
- [9] Reverchon E. Supercritical antisolvent precipitation of micro- and nano-particles[J]. The journal of supercritical fluids, 1999, 15: 1-21
- [10] Thiering R, Dehghani F, Dillow A. The influence of operating conditions on the dense gas precipitation of model proteins[J]. Journal of chemical technology and biotechnology, 2000, 75, 29-41
- [11] Heater K, Tomasko D. Processing of epoxy resins using carbon dioxide as an antisolvent[J]. The journal of supercritical fluids, 1998, 14: 55-65
- [12] Reverchon E, Porta G Della, Falivene M. G. Process parameters and morphology in amoxicillin micro and sub-micro particles generation by supercritical antisolvent precipitation[J]. The journal of supercritical fluids, 2000, 17: 239-248
- [13] Taki S, Badens E, Charbit G. Controlled release system formed by supercritical antisolvent coprecipitation of a

- herbicide and a biodegradable polymer[J]. The journal of supercritical fluids, 2001, 21: 61- 70
- [14] Cocero M J, Ferrero S. Crystallization of carotene by a GAS process in batch effect of operating conditions[J]. The journal of supercritical fluids, 2002, 22: 237- 245
- [15] Moshashae S, Bisrat M, Forber R T, et al. Supercritical fluid processing of proteins I. Lysozyme precipitation from organic solution[J]. European journal of pharmaceutical science, 2000, 11: 239- 245

Experimental study on preparation of microparticles by using supercritical CO₂ spray drying

Zhang Yan^{1,2}, Chen Lan¹, Li Baoguo¹, Hua Zezhao¹, Wu Yiwen¹, Liu Zhepeng³, Lu Weiyue³

(1. Food and Low-temperature Research Institute, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Food Science Department, Laiyang Agricultural College, Laiyang 265200, China; 3. Medical Center for Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract To enlarge the application of spray drying technology on the preparation of biomaterial microparticles, the ethyl cellulose microparticles were prepared by using the supercritical CO₂ as the drying medium on the experimental apparatus designed by the authors. The effects of spray nozzle diameters, mass ratio of gas to liquid, solution concentration, temperature, and pressure on the physical characteristics of ethyl cellulose microparticles were studied. The results showed that the mean size of the microparticles ranging between 1.07 and 9.84 μm could be obtained. The average size of microparticles prepared by the spray nozzle which diameter was 8 mm was smaller than that by the spray nozzle which diameter was 4 mm, and the particle size distribution of microparticle prepared by the former spray nozzle was narrower than that by the latter. With the increasing of mass ratio of gas to liquid, the microparticles that the average size was the biggest could be obtained. The average size of microparticles increase and the particle size distributions enlargement with the increasing of temperature and solution concentration were found, and the results that the average size of microparticles decreases and the particle size distributions reduce with increasing of pressure were also observed.

Key words: supercritical CO₂; spray drying; ethyl cellulose; microparticle