

# 不同形貌盐酸环丙沙星粉雾剂的制备及其性能研究

葛菲<sup>1</sup>, 乐园<sup>1</sup>, 赵宏<sup>1</sup>, 王洁欣<sup>1</sup>, 邵磊<sup>2</sup>, 陈建峰<sup>1,2</sup>

(1. 中新国际纳米技术研究中心, 北京化工大学纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室, 北京 100029; 2. 北京化工大学教育部超重力工程研究中心, 北京 100029)

**摘要:** 盐酸环丙沙星作模型药物, 采用溶剂反溶剂法重结晶微粉化, 将重结晶浆料直接喷雾干燥, 得到由细小针状粒子团聚而成的鸟巢状颗粒; 重结晶浆料过滤后经乙醇再分散喷干可得到棒状粒子; 重结晶时加入乳糖可以得到绒毛球状粒子。采用多层液体碰撞器 (MSLI) 对不同形貌的粒子进行体外肺部沉积效果表征, 显示微粉化之后的颗粒肺部沉积效果明显变好。

**关键词:** 盐酸环丙沙星; 粉雾剂; 微粉化; 重结晶; 喷雾干燥

中图分类号: R978.19

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)03-0057-03

## Preparation of ciprofloxacin hydrochloride dry powder inhalation with various particles morphology and its performance

GE Fei<sup>1</sup>, LE Yuan<sup>1</sup>, ZHAO Hong<sup>1</sup>, WANG Jie-xin<sup>1</sup>, SHAO Lei<sup>2</sup>, CHENG Jian-feng<sup>1,2</sup>

(1. Sin-China Nano Technology Center, Key Laboratory for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; 2. Research Center for High Gravity Engineering Technology, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** Ciprofloxacin hydrochloride, which is considered as a model drug, is re-crystallized by the precipitation re-crystallization method. When slurry is dried directly by spray drying technique, the nest-liked particles can be prepared; when the slurry is filtrated and re-dispersed in ethanol, spray drying technique can be used to produce club-shaped particles; in the precipitation re-crystallization process, the adding of lactose can change the particles morphology into floccule spherically liked. Multi-stage liquid impinger (MSLI) is used to detect the drug pulmonary delivery efficiency, and the results show that micronization makes the efficiency better.

**Key words:** ciprofloxacin hydrochloride; dry powder inhalation; micronization; re-crystallization; spray drying technique

粉雾剂中的药物颗粒在肺部的沉积作用效果与粒子的粒径、粒度分布、密度、外观形态、电性、吸湿性、溶解度等因素有关<sup>[1]</sup>。目前市售粉雾剂中的药物小颗粒基本上都是由气流粉碎或者其他机械粉碎方法得到的<sup>[2]</sup>, 但机械粉碎方法使颗粒表面变得平坦, 颗粒间黏附作用增强, 流动性和分散性变差, 影响肺部沉积效果<sup>[3]</sup>。重结晶过程动力学的变化可以改变颗粒的形貌, 使颗粒无序的表面变得规则, 还可以降低颗粒的表面能, 提高流动性和分散性<sup>[4-6]</sup>。而喷雾干燥法也是制备肺部给药粉雾剂干粉的较优方法<sup>[7-8]</sup>, 可以通过调节喷干条件控制颗粒的大小、形貌和密度<sup>[9]</sup>。笔者对盐酸环丙沙星<sup>[10]</sup>重结晶得

到的浆料、重结晶颗粒再分散得到的浆料以及在重结晶过程中加入乳糖得到的浆料进行喷雾干燥, 通过调节药物重结晶条件以及喷雾干燥条件可以制备出不同形貌的药物颗粒, 考察不同形貌粒子的肺部沉积效果。

## 1 实验部分

### 1.1 主要原料及设备

盐酸环丙沙星, 纯度 99%, 北京中西远大科技有限公司; 异丙醇、乙醇, AR。

SD-Basic 型喷雾干燥仪, 英国 LabPlant 公司; 多层液体碰撞器, 英国 Copley 公司; 日本 JSM-6360LV

收稿日期: 2008-11-21

基金项目: 国家自然科学基金(20806004; 20821004); 北京市科技新星计划(2007B022)

作者简介: 葛菲(1984-), 女, 硕士生; 邵磊(1968-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事化学工程与纳米材料方面的研究, 010-64446466, chenjf@mail.buct.edu.cn; 陈建峰(1965-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事化学工程与纳米材料方面的研究, 通讯联系人, 010-64446466, chenjf@mail.buct.edu.cn; 乐园(1967-), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事化学工程与纳米材料方面的研究, 通讯联系人, 010-64447274, leyuan@mail.buct.edu.cn。

型电子扫描电镜(SEM);数显高速分散均质机,上海标本模型厂;岛津 UV-2501PC 型紫外分光光度计。

## 1.2 药物干粉颗粒的制备

### 1.2.1 重结晶浆料直接喷干

通过尝试不同方案,挑选出最优实验条件为:溶剂/反溶剂体系为水/异丙醇体系,溶剂/反溶剂体积比为 1:10,盐酸环丙沙星药物质量分数为 3%,在冰水浴、数显高速分散均质机 13 000 r/min 的搅拌速度条件下将药物的水溶液加入异丙醇中,搅拌 10 min。将实验所得的浆料进行喷雾干燥,喷干条件为:进口温度 150℃,进料速度 20 mL/min,压缩空气 0.60 MPa,出口温度(98±1)℃。

### 1.2.2 浆料再分散后喷干

将最优实验条件下制得的盐酸环丙沙星浆料过滤,滤饼用乙醇再分散后进行喷雾干燥,喷干条件为:进口温度 150℃,进料速度 10 mL/min,压缩空气 0.60 MPa,出口温度(104±2)℃。

### 1.2.3 加入乳糖后喷干

在 3% 的盐酸环丙沙星溶液中加入乳糖,配置成乳糖质量分数为 6% 的溶液,将药物的乳糖水溶液加入异丙醇中(溶液/异丙醇体积比 1:10),在冰水浴条件下以 13 k r/min 的速度高搅 10 min。所得浆料进行喷雾干燥,喷干条件为:进口温度 150℃,进料速度 20 mL/min,压缩空气 0.55 MPa,出口温度(99±1)℃。

## 1.3 肺部沉积效果研究

精确称取一定量待测干粉,装入胶囊中,采用多层液体碰撞器(MSLI)进行肺部沉积效果测定。其中设定肺部沉降时间为 4 s,气流速度为 60 L/min。

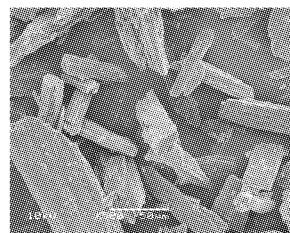
## 2 结果与讨论

### 2.1 喷干形貌

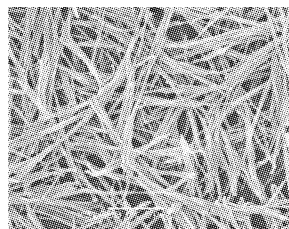
盐酸环丙沙星原料药的形貌如图 1(a)所示,为长径在 50~100 μm 之间的大小不均一的粗棒状颗粒。

图 1(b)所示溶剂反溶剂重结晶得到的浆料中的颗粒形貌为长针状。重结晶药物粒子的长短径均比原料药小很多,浆料在喷雾干燥过程中,由于粒子的短径小(处于纳米级),长短径比例大,所以在喷干气流的作用下,药物颗粒由径向断裂,从浆料中的长针断裂为短针,并松散地构成类似鸟巢状的团聚体,如图 1(c)所示。反溶剂重结晶过程中加入乳糖得到的浆料喷干后可以形成毛绒状微球,与其在浆料中的形貌相似,如图 1(d)、(e)所示。溶剂反溶剂重

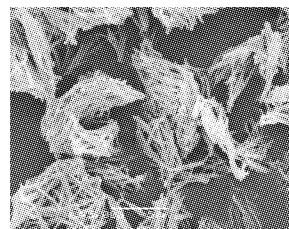
结晶得到的浆料过滤经乙醇再分散后,浆料中的颗粒有长大的现象,这是因为过滤并不能把所有的水和异丙醇除去,乙醇再分散为药物颗粒的结晶再生长提供了环境条件,部分颗粒继续长大,变成长棒状,见图 1(f)。由于颗粒变粗,浆料喷干时,药物粒子没有在气流作用下断裂,喷干干粉保持了浆料中颗粒的原始形貌,如图 1(g)。



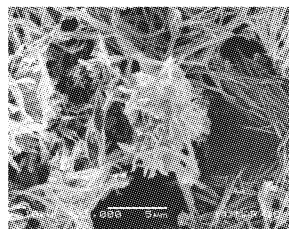
(a)原料药



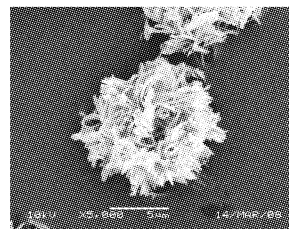
(b)反溶剂重结晶浆料中的颗粒



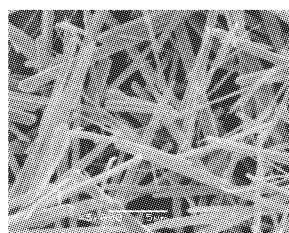
(c)反溶剂重结晶喷雾干燥后



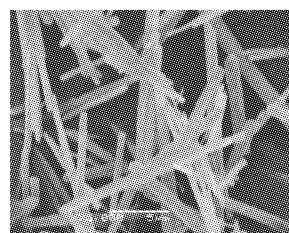
(d)加入乳糖时反溶剂重结晶浆料中的颗粒



(e)加入乳糖时反溶剂重结晶的喷雾干燥后



(f)滤饼再分散得到的浆料中颗粒



(g)滤饼再分散后喷雾干燥后

图 1 原料、浆料以喷干颗粒的 SEM 照片

### 2.2 IR 与 XRD 表征

鸟巢状干粉的 XRD 谱图显示盐酸环丙沙星喷干干粉具有良好的结晶性,主要特征峰与标准盐酸环丙沙星的特征峰相符,表明药物喷干后晶型没有发生变化。而其 IR 特征峰与标准谱图匹配良好,并且没有新的特征峰出现。药物在喷干过程中没有新的化学键形成。

### 2.3 肺部沉积效果

干粉的体外肺部沉积效果采用多层液体碰撞器(MSLI)进行表征,其基本原理为惯性撞击原理。粉雾剂中药物颗粒粒径大小是影响吸入的一个关键因素,有研究者分别将直径为 $1.0 \sim 6.0 \mu\text{m}$ 、 $< 7 \mu\text{m}$ 或 $0.5 \sim 0.8 \mu\text{m}$ 的颗粒定义为“可呼吸粒子”<sup>[11-12]</sup>,药物能到达肺部深处的一条重要条件就是药物颗粒的空气动力学直径要达到 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ <sup>[13]</sup>。此外粒子的形态对其在肺部的分布也会有较大影响,一般认为球形气雾粒子好些,但是目前发现细长的药物粒子更易在肺部被截留<sup>[1]</sup>。粉末的流动性、分散性及黏附性等粉体动力学性质也会影响干粉的肺部沉积效果。实验所得的不同形貌药物干粉的肺部沉积效果如图2所示。

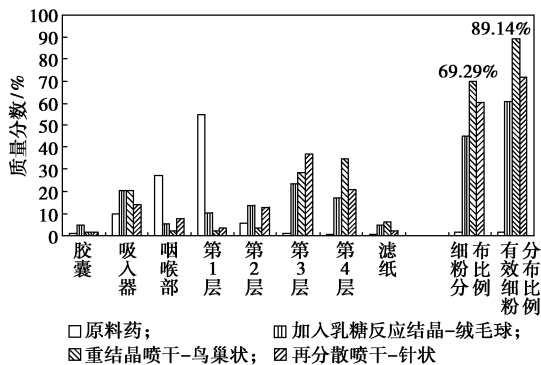


图2 不同形貌干粉的肺部沉积效果

原料药颗粒的粒径比较大,因此大部分粒子都在第一层被截留,可吸入粒子含量少。与原料药相比,微粉化的药物粒径减小,肺部沉积效果明显变好。

反溶剂重结晶时加入乳糖得到的绒毛球状粒子具有较大的比表面积( $9.451 \text{ m}^2/\text{g}$ ,原料药  $0.9798 \text{ m}^2/\text{g}$ ),在气流的作用下药物粒子能及时随着气流方向的改变而改变运动方向,不至于撞击到障碍物而被截留,因此有更多的药物粒子能到达肺部深处。

反溶剂重结晶浆料直接喷干得到的团聚松散的鸟巢状颗粒具有最佳的肺部沉积效果。由于颗粒的团聚是由针状颗粒经喷干外力作用搭建起来的,粒子之间的作用力比较弱,颗粒团聚松散,堆积密度小,比表面积大( $15.4451 \text{ m}^2/\text{g}$ ),体外肺部沉积实验时,粒子具有很好的流动性,在吸入气流作用下,团

聚体被打散,分散成一个个针状小颗粒,随着气流在MSLI中运动,由于颗粒的长短径都很小,所以能进入碰撞器更底层,在第4层和滤纸上具有相对较多的截留量,FPF值相对较大,FPF emitted值可以达到89.14%,近90%。

浆料再分散得到的针状颗粒也是有利于肺部沉积的一种颗粒形貌,肺部沉积效果较绒毛球状颗粒好,但是由于其长短径都较浆料直接喷干的颗粒粒径要大,所以肺部沉积效果相对略差。

### 参考文献

- [1] 潘卫三. 新药制剂技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [2] Steckel H, Brandes H G. A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery[J]. *Int J Pharm*, 2004, 278: 187 - 195.
- [3] Feeley J C, York P, Sumby B S, *et al.* Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation[J]. *Int J Pharm*, 1998, 172: 89 - 96.
- [4] Elamin A A, Sebhatu T, Ahlneck C. The use of amorphous model substances to study mechanically activated materials in the solid state[J]. *Int J Pharm*, 1995, 119: 25 - 36.
- [5] Ward G H, Schultz R K. Process-induced crystallinity changes in albuterol sulfate and its effect on powder physical stability[J]. *Pharm Res*, 1995(1): 773 - 779.
- [6] Buckton G. Characterization of small changes in the physical properties of powders of significance for dry powder inhaler formulations[J]. *Adv Drug Del Rev*, 1997, 26: 17 - 27.
- [7] 李英霞, 邹彪, 田景振, 等. 喷雾干燥技术[J]. *山东中医杂志*, 2006, 19(6): 371 - 372.
- [8] Learoyd T P, Burrows J L, French E, *et al.* Chitosan-based spray-dried respirable powders for sustained delivery of terbutaline sulfate[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 68: 224 - 234.
- [9] Hickey A J, Martonen T B, Yang Y. Theoretical relationship of lung deposition to the fine particle fraction of inhalation aerosols[J]. *Pharm Acta Helv*, 1996, 71: 185 - 190.
- [10] 刘勇. 盐酸环丙沙星合成与结晶过程的研究[D]. 天津: 天津大学, 2002.
- [11] Timsina M P, Marriott C, *et al.* Drug delivery to the respiratory tract using dry powder inhalers[J]. *J Pharm Sci*, 1994, 101(1): 1 - 13.
- [12] Newman S P, Hollingsworth A, Clark A R. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler[J]. *Int J Pharm*, 1994, 102(2): 127 - 132.
- [13] Larhib H, Martin G P, *et al.* The influence of carrier and drug morphology on drug delivery from dry powder formulations[J]. *Int J Pharm*, 2003, 257: 283 - 296. ■