

知识介绍

药物微粉制备及防团聚技术

任夫健, 张同来, 于 伟

(北京理工大学爆炸灾害预防与控制国家重点实验室, 北京 100081)

摘要:最佳的给药途径是呼吸道吸入, 要求药粉粒径在 $0.5 \sim 7 \mu\text{m}$, 满足此粒度要求的微粉制备方法有: 物理粉碎法, 包括机械超细粉碎与气流粉碎; 物理化学合成法, 包括喷雾干燥、原位微粉化及超临界流体技术。简要介绍了这些方法, 并预测未来技术发展趋势为: 微粉制备与表面改性一体化技术(原位技术)、物理粉碎法与物理化学合成法的组合技术和粒度自动检测技术。

关键词: 药物微粉; 制备; 防团聚

中图分类号: TQ021.9

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)10-0066-03

Technologies for preparation and anti-reuniting of ultra fine powder of pharmaceuticals

REN Fu-jian, ZHANG Tong-lai, YU Wei

(State Key Laboratory of Prevention and Control of Explosion Disasters, Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract: The best path for using pharmaceuticals is the way of respiratory inbreathing. For this the pharmaceutical particle diameter must be in $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$. The preparation methods for such powder include: physical methods, such as mechanical milling and fluid energy milling; and physical chemical methods, including spray-drying, micronization in situ, supercritical fluid technologies, etc. In this paper the methods given above are briefly introduced and the developing trends of them are forecasted as follows: integration of preparation with surface modification (i. e., in-situ technology), combination technology of physical milling with physical chemical synthesis and auto-detecting technology for granularity.

Key words: ultra fine powder of pharmaceutical; preparation; anti-reuniting

常见的药物给药途径有口服、呼吸道吸入、皮下、肌肉或静脉注射, 其中以口服和吸入较为方便。在口服和吸入 2 种途径中, 吸入的生物利用率高于口服, 因为药物吸入肺部, 可被肺黏膜上的黏液溶解并快速吸收进入血液循环, 而且可避免肝脏的“首过效应”, 因此最佳的给药途径是呼吸道吸入。药粉的粒度对吸入给药的效果影响巨大, 一般认为粒径在 $0.5 \sim 7.0 \mu\text{m}$ 的药物微粉具有良好的流动性, 能够达到人体肺部^[1-2], 治疗效果最佳。

药物微粉要求粒度微细, 且分布范围狭窄; 微粉由于表面能很高, 极易团聚, 必须进行表面改性处理; 在加工过程中药物要求质量 100% 得到保证, 满足 GMP 标准的要求, 所有这些要求对药物微粉制备与处理技术提出了挑战。本文介绍了药物微粉制备及防团聚技术方法、原理, 对比其优缺点, 指出目前的现状及未来发展的方向。

1 微粉制备技术

1.1 物理粉碎法

1.1.1 机械粉碎法

通过超细粉碎磨机使物料粉碎, 适用于各种脆

性、韧性物料, 产品粒径在 $1 \sim 500 \mu\text{m}$ 范围内^[3] 可调。超细粉碎磨机分为介质磨与冲击磨两大类。介质磨包括搅拌磨、振动磨、行星磨等, 主要是基于介质研磨作用而使物料粉碎; 冲击磨包括胶体磨与高速机械冲击式磨, 主要是基于定子与转子之间的冲击作用而使物料粉碎。

1.1.2 气流粉碎法

通过气流粉碎机使物料粉碎, 适用于脆性物料, 一般入料粒径要求在 3 mm 以下, 成品的粒径可达 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ ^[4]。气流粉碎机一般是粉碎机与分级机的组合体。超音速气流带动物料颗粒作高速运动, 物料颗粒相互碰撞、摩擦、剪切而被粉碎。达到粒度要求的颗粒被分出, 大颗粒继续粉碎直至达到要求。气流粉碎机的类型有多种, 其中最重要的是扁平式与流化床式。扁平式是经典的类型, 操作简单, 易于清洗, 适用于药物的粉碎^[5-6]; 流化床式是较先进的类型, 将传统气流粉碎机的线、面粉碎变为空间立体冲击粉碎, 避免了粉碎室内壁受高速料流的冲击而产生磨蚀作用, 适用于高硬物料和防污染物料的超细粉碎^[7]。

1.2 物理化学合成法

1.2.1 喷雾干燥法

溶液、悬浊液、乳浊液或膏状物料,经雾化器迅速雾化成极细小的雾滴,进入热的干燥介质中被干燥成干粉粒。Jackson等^[8]采用喷雾干燥法获得粒径在5 μm以下的药物微粉。Chickering等^[9]把喷雾干燥与在线气流粉碎技术结合起来,获得粒径分布很窄的药物微粉。

1.2.2 原位微粉化法

N. Rasenack等^[10]把喷雾干燥技术与溶胶技术结合,发展了原位微粉化技术。药物与药物粒子稳定剂分别溶解配成溶液,2种溶液混合形成溶胶,溶胶喷雾干燥得到微粉。因为粒子大小是在溶胶形成过程中确定的,所以称为原位微粉化技术。原位微粉化技术可获得平均粒径5 μm,最大粒径不超过10 μm的药物微粉。

1.2.3 超临界流体技术

根据超临界流体的溶解能力对压力的变化敏感原理而开发的微粉制备技术,包括超临界流体快速膨胀法^[11](RESS)和超临界流体脱溶剂法^[12],适用材料范围广,产品纯度高,颗粒几何形状均一,粒径小(1~5 μm),尺寸分布范围窄。由于制备过程常用超临界二氧化碳作溶剂,尤其适用于热敏性、生物活性药物粉体的制备。

2 微粉防团聚技术

微粉在制备、贮存过程中具有强烈的团聚倾向,因为粒间存在范德华力、液桥力、静电力等。关于微粉防团聚方法,常用的、效果最好的方法是采用表面改性剂对微粉粒子进行表面改性,大幅度减弱范德华力,消除液桥力。

2.1 原位表面改性

在物理粉碎过程中,存在粉碎-团聚的可逆过程,必须加入表面改性剂(兼作助磨剂),才能粉碎到更细的粒度。微粉的改性处理,除特殊情况外,一般在制备过程同时进行,即原位处理,同时满足技术和经济上的需要。在机械粉碎、气流粉碎过程中,可加入表面改性剂在原位进行改性处理;超临界流体技术制备微粉,可将RESS与流化床相结合,利用超临界流体快速膨胀产生的均匀微核和流化床中固体颗粒之间的均匀接触,使膨胀射流在流化床中原位实现微核在颗粒表面的包覆;原位微粉化技术制备微粉,加入药物粒子稳定剂,实际上是在原位包覆处理。

2.2 离位表面改性

在微粉制备出来以后,为了进一步的改进粒子表面性质,防止团聚,有时还需进行表面改性处理——离位改性。

2.2.1 干法包覆技术

典型的干法包覆设备为高速气流冲击设备(HB)。通过高速空气流,强制母粒子与子粒子发生碰撞,在静电力、摩擦力及冲击力的综合作用下,子粒子覆盖在母粒子表面,形成复合粒子。Yoshikazu Nishida等^[13]采用HB成功地将0.5 μm的子粒子包覆在7.5 μm的母粒子上。

此外,还有磁性冲击包覆机、高速椭圆转子混合器、脉冲激光消融包覆技术等。

2.2.2 干湿法复合技术

(1) 喷流床包覆法

喷流床包覆(SBC)工作原理类似于RESS法与流化床结合的原位包覆。作为复合粒子母粒子的粉体置于喷泉床包覆机内,在热空气流的作用下,含有子粒子物质的溶液在包覆机内被喷雾干燥,析出的子粒子附着在呈流态化的母粒子表面^[14]。SBC法的特点是干湿法结合在一起,批次作业,依次添加不同表面改性剂的溶液可对母粒子实施多层包覆,复合粒子粒径达20~30 μm,适用于控释、缓释目的,静脉注射使用。

(2) 表面改性与静电分散复合方法

由于微粉粒子间的静电力比范德华力和液桥力小得多,一般忽略静电力,但通过向粉体施加过量的同性电荷,使粉体粒子带上同性电荷,彼此间产生静电斥力,可有效地防止团聚。Ren Jun等^[15]采用湿法表面改性与干法静电分散的复合技术,显著地克服了微粉的团聚趋向,提高了微粉在空气中的分散性能。

3 国内外技术现状及发展趋势

3.1 微粉制备技术分析

机械法超细粉碎,工艺简单,产量大,成本低,适用物料范围广,但产品粒径分布范围宽,难以获得满足粒度要求的药物微粉,同时由于磨介磨损使药物受到污染,摩擦发热破坏热敏性药物的药性,因此一般不用于高纯药物的微粉化。机械粉碎法应用于中药材,在提高药物溶出度、提取有效药物成分方面很有效果。

喷雾干燥技术等物理化学法,尽管可获得高精度微粉,成本高,操作复杂,批量小。尤其是超

临界流体技术,至今仍未工业化,只有在下列特殊情况下才采用:药物由于自身的原因(如黏性大、易分解、含水分等),不适合采用超细粉碎设备生产;有些药物加工量很少,特别是研究阶段,无法利用超细粉碎设备加工;有些药物作为母粒子需要加工成直径 $1\ \mu\text{m}$ 以下的微粒。

气流粉碎技术成熟,生产能力大,成本低,用于药物粉碎具有粒径控制方便、无污染、低温性、保持原有晶格形态、符合 GMP 规范要求等特点,特别适合于药物微粉加工。实际上目前国内外普遍采用气流粉碎机对药物进行微粉化加工。

3.2 微粉防团聚技术分析

干法原位改性在超细粉碎设备中进行,由于设备的主要功能是粉碎,表面改性与粉碎同时进行,表面改性剂兼作助磨剂,存在表面改性剂被包埋、表面包覆不均匀等问题,改性效果不如干法离位改性,微粉贮存一段时间会发生团聚,使用前还得解聚——二次微粉化处理。即干法原位改性的微粉不宜久存,最好是加工后马上投入使用。干法离位改性,需另购置干法包覆设备,投资成本高。对于气流粉碎而言,不必购置专用的表面改性机,因为采用气流磨二次微粉化也较经济。离位静电分散法由于很难使微粉颗粒均匀带电,且高压放电存在安全隐患,目前应用价值不大。

湿法原位改性与离位改性在本质上没有区别,都是在微粉颗粒表面包覆一层均匀的表面改性剂薄膜,改性效果均较好,微粉可长时间贮存。但湿法原位改性由于依赖的微粉制备技术——原位微粉化技术与超临界流体技术不成熟,目前还只限于实验室研究阶段。湿法离位改性,包括 SBC 及常见的溶胶过滤干燥法,原来的干微粉在其制备的上游工艺——合成、结晶、干燥时就涉及溶剂,若改性时再用溶剂处理,等于反复操作,操作复杂,且 SBC 法获得的复合粒子粒径较大,不能用于吸入途径给药,更不宜采用。

较之离位改性技术,原位改性技术与微粉制备技术一体化,操作方便,投资省,有较大发展空间。

3.3 国内外技术现状及发展趋势

国内外对药物微粉防团聚技术普遍重视不够,主要采用气流粉碎原位改性技术或简单的组合技术处理微粉。目前的气流粉碎原位改性技术只能对微粉实施简单的改性,微粉产品不宜久存,但微粉贮存所难免,在贮存过程中发生团聚导致使用性能降低,为提高使用性能,在使用前还需进行解聚处理,

增加了操作成本。采用简单的组合技术获得微粉,例如先将大块固体药物预粉碎,再进行超细粉碎,最后采用离位表面改性技术对微粉进行表面改性,这样的技术方法使制备药物微粉的各个环节脱钩,操作复杂,成本高,而且固体药粉转移是个难题,靠人工或机械转移难保不被污染。

针对目前现状及药物微粉化加工的特点,预测药物微粉制备与防团聚技术发展趋势如下:

(1)微粉制备与表面改性向一体化即原位改性方向发展。气流粉碎机应改进设计,增强表面改性功能;物理化学合成法之原位微粉化技术集造粒技术、表面改性技术、干燥技术于一体,具有良好的发展潜力,应大力发展。

(2)物理化学合成法与物理粉碎法组合技术。物理粉碎法与物理化学合成法各有优缺点,二者结合,可以扬长避短。例如,喷雾干燥与气流粉碎工艺相似,二者组合,集造粒、干燥、预粉碎、超细粉碎、表面改性于一体,有效地解决了固体物料转移及物料易污染的问题,同时提高效率,降低成本。

(3)粒度自动检测技术。采用在线颗粒测试分析仪器,对粒度进行在线实时测量,控制粒度大小与粒度分布,尤其是对原位微粉化法不可或缺,它们在很大程度上制约着微粉制备与改性技术的发展。在线颗粒测试分析仪有望在药物粉体工程领域获得应用。

参考文献

- [1] Ikegami K, Kawashima Y, Takeuchi H, *et al.* [J]. *Advanced Powder Technology*, 2003, 14(2): 215 - 229.
- [2] Takano K, Nishii K, Horio M. [J]. *Powder Technology*, 2003, 131(2 - 3): 129 - 138.
- [3] Clement S, Purutyan H. [J]. *Chemical Engineering Progress*, 2002, 98(6): 50 - 54.
- [4] Spencer R, Dalder B P E, Lilly E P E. [J]. *Chemical Engineering*, 1997, 104(4): 84 - 87.
- [5] Midoux N, Hošek P, Pailleres L, *et al.* [J]. *Power Technology*, 1999, 104(2): 113 - 120.
- [6] Nakach M, Authelin J-R, Chamayou A, *et al.* [J]. *International Journal of Mineral Processing*, 2004, 74(s): 173 - 181.
- [7] Benthall A C, Kwan C C, Boerefijn R, *et al.* [J]. *Powder Technology*, 2004, 141(3): 233 - 238.
- [8] Jackson B C, Johnston I P, Penachio F E, *et al.* Method and apparatus for producing dry particles[P]. US 20030222364A1, 2003 - 12 - 04.
- [9] Acusphere, Inc. Methods and apparatus for making particles using spray dryer and in-line jet mill[P]. US 6918991, 2005 - 07 - 19.

(下转第 72 页)

等离子体显示器用新电磁波保护膜

日本富士胶卷(富士写真フィルム)株式会社应用银盐照相技术面向等离子显示器(PDP)开发了电磁波掩蔽膜,预计 2006 年正式进行该事业的开展。

随着薄型电视市场的急剧扩大,使用 PDP 的等离子电视也急剧增长,估计到 2008 年销售量将超过 1 000 万台,大约是现在的 3 倍以上。为了防止 PDP 由面板自身产生电磁波,而在面板的前面装有电磁波掩蔽膜。该公司开发的电磁波掩蔽膜由于在透明膜上形成银盐导致的网格图案,使电磁波屏蔽性和画面质量得到提高,透过率好。利用高感度银盐,通过数码露光能描绘出自由的网格图案,按照大小和精密度等面板的规格,可灵活应对。该公司还面向纯平显示器市场进行如下销售:液晶显示器(LCD)用偏光板保护膜中所使用的醋酸纤维酯、扩大 LCD 面板的广视角(WV)膜、防止 LCD 面板表面反射的反射防止(CV)膜(低反射率、高精度、高防尘/防污)、用于制作液晶高分子(LCP)用彩色滤光器膜的转写(将红、绿、蓝、黑色层以干法复合的方式转写,适用于大型面板的制造)。

化学工业时报,2005,(2568):6

出售无铟的导电性粉末

日本三菱原材料(三菱マテリアル)株式会社正式开始销售其 100% 控股子公司ジウムコ公司开发制造的无铟型氧化锡系导电性粉末“S-2000”,预计第一年的销售额为 0.5 亿日元。

该公司 20 多年以前以制造和销售铟掺杂二氧化锡系导电性粉末(ATO)为主,出售 S-1、氧化钛系白色导电粉和氧化铟锡(ITO)、热线切断材料等各种导电性材料。S-2000 使无铟氧化锡系导电粉末的 S-1 工程最优化,是采用在未掺

杂铟的氧化锡中容易生成载流子的技术开发纳米微粒子,达到了比传统的 10~50Ω·cm 更低的粉末电阻值。和 ATO 一样,该产品作为涂料填料使用,可在显示器周边材料、半导体周边材料、包装材料等所使用的合成树脂膜上形成透明导电膜。S-2000 不含有铟,因此预期可用于食品膜方面;ATO 含有铟,故不能使用作食品膜。

化学工业时报,2005,(2568):6

在世界上首次把碳纳米管使用在透明绝缘树脂板上

日本タキロン公司以聚碳酸酯、聚酯(PET)、皂化乙烯 3 种树脂作为原材料开发了使用碳纳米管(CNT)的透明绝缘树脂感光板,并且作为タキロン公司 CNT 绝缘系列产品之一,聚碳酸酯和 PET 型绝缘板于 2005 年 5 月 20 日已开始投放市场。

绝缘感光板是具有能防止静电导致的尘埃或污垢附着的功能树脂板,所以该产品能作为半导体、液晶领域的制造装置材料、整理房间用的分布材料、机械电子连接的绝缘电机外罩材料使用,在透明且具有绝缘性的成型加工产品应用中该产品被寄予了很高的期望。

现在,主流的绝缘感光板是在绝缘层中使用微粒子状的导电性氧化锡(ATO)等金属氧化物,如果进行加工延伸,则造成 ATO 粒子间的分离,就不能切断电流导电回路而失去绝缘性,存在在绝缘层产生裂纹而使外观损坏(白浊现象)的问题。所以平板的使用成为关键。针对这些成型产品的要求,主流的方式是使用一般的透明树脂板进行加工后,涂敷防静电材料,但是由于成本高,加工性差,所以人们一直以来希望能够寻求一种具有优异的透明性、成型性和加工性,且能持久抗静电的绝缘板。

CNT 绝缘板是タキロン公司根据其

独有的均一分散技术,先使 CNT 涂布化,然后进行特殊表面处理,使 CNT 高度均一分散,在树脂板表面上形成具有透明性的绝缘层而得到的,这在世界上尚属首次。据此,即使进行加工延伸也能保持导电性 CNT 彼此之间的连接点,不会破坏绝缘性能,进而可抑制绝缘层的裂缝,能够保持透明性。此外,由于不使用 ATO,所以,即使在使用超纯水的半导体制造流水线中,也不用担心会有金属溶出。其主要性能如下:表面电阻率高,透明性能达到或超过现有产品,具有和现有产品相同的低除气性,可进行成型倍率是 300% 的真空加工和热弯曲加工等的二次加工,保持了抗静电效果。

化学工业时报,2005,(2568):4

包封铂的二氧化钛纳米管催化剂

日本研究人员已开发成功一种由钛纳米管组成的催化剂,其中每个纳米管都包封铂,从而能高选择性地由一氧化碳和氢合成甲醇。据由日本神奈川大学(Kanagawa University)应用化学系的教授 Shuichi Naito 和副研究员 Toshihiro Miyao 领导的小组称,此催化剂还能氢化一氧化碳,并能将一氧化碳和水转变成氢。

该研究小组称,钛纳米管内部包封的铂可获得一种新功能,因为通常的铂不能催化合成甲醇。该研究小组打算阐明铂催化剂催化由一氧化碳和氢气制甲醇的机理,他们还试图弄清楚与其他种类的纳米管相比,钛纳米管对包封铂的功能是否有特殊影响。

在制造此催化剂时,研究人员用铂/胺络合物的针形纳米管作模板,选择性水解四异丙基正钛酸盐。当将反应产物煅烧时,铂/胺络合物分解,只有铂粒子留在纳米管内。该研究小组称,在 150℃、在此催化剂存在下,一氧化碳与氢气反应 2 h,生成的甲醇量是反应 6 h 时烃类及二氧化碳生成量的 2 倍。

Japan Chemical Week,2005,46(2325):3

(上接第 68 页)

[10] Rasenack N, Steckel H, Müller B W. [J]. Powder Technology, 2004, 143-144:291-296.

[11] 詹世平,黄慧,景昌.[J].材料导报,2003,17:145-147.

[12] 韩冰,刘学武,张晓冬,等.[J].药科学进展,2003,27(1):26-29.

[13] Nishida Y, Iso M, Matsuoka M, et al. [J]. Advanced Powder Technology, 2004, 15(2):247-261.

[14] Jono K, Ichikawa H, Miyamoto M, et al. [J]. Powder Technology, 2000, 113(3):269-277.

[15] Jun Ren, Shouci Lu, Jian Shen, et al. [J]. Materials Chemistry and Physics, 2001, 69(1-3):204-209. ■