

超临界抗溶剂技术在药物微粒化领域的研究进展

陈蓓怡, 于文利, 赵亚平

(上海交通大学化学化工学院, 上海 200240)

摘要:总结了超临界抗溶剂技术在微粉化药物和制备缓释药物微球方面的研究现状和发展。在药物微粉化方面,着重介绍了超临界辅助原子化法对水溶性药物的处理,包括该方法的原理、操作方法以及操作参数对产品性能的影响,证明该方法用于改善水溶性药物的微粉化具有良好的效果;在制备药物微球方面,重点介绍了不同操作条件和不同分子质量的载体、不同配比的复合载体对药物微球性能的影响以及表面活性剂在亲脂性及离子型药物微球制备中的应用,指出添加表面活性剂将更有利于得到该类药物的微球。

关键词:超临界流体;抗溶剂;超临界辅助原子化法;药物;微细颗粒;微粉化;包埋

中图分类号:TQ02;TQ460

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2005)02-0017-04

Application of supercritical anti-solvent technology in production of pharmaceutical microparticles

CHEN Bei-yi, YU Wen-li, ZHAO Ya-ping

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: The present research situation and development of drug micronization and embedment is summarized. It is especially discussed that the principle, operation process and effects of the operation parameters on the characteristic of the products when the hydrophilic drug micronized with the supercritical assisted atomization(SAA) which is an improvement on the supercritical anti-solvent(SAS) technology. It is also introduced that the embedment of hydrophobic drug into biodegradable materials with the use of surfactant as well as the effect of different molecular weight of carrier and different ratio of complex carrier on the characteristic of products is made. It is pointed out that the use of surfactant will improve the micronization of microparticles of the hydrophobic drugs.

Key words: supercritical fluid; anti-solvent; supercritical assisted atomization(SAA) process; drug; microparticles; micronization; embedment

药物微粒化是药物制剂领域一项重要技术,主要包括药物微粉化和药物包埋。微粉化药物给药时可减少药物用量,改变给药途径,降低药物毒副作用;用可降解的生物材料包埋药物制备微球或微囊,可起到缓释效果,通过控制粒径可实现靶向给药。

超临界抗溶剂(supercritical anti-solvent, SAS)技术用于微粉化或包埋药物,可避免传统方法制备的产品粒径不均匀、分布宽、溶剂残留量大、原料易变性等缺点。该方法条件温和,有利于热敏性药物的微细化;质量传递性优良,有利于生产粒径均匀且分布窄的超细药物微粒;用 SAS 处理后药物中溶剂残留量远远低于药典规定,与传统微粒化药物相比,毒副作用降低。

笔者就近期 SAS 方法的研究进展,尤其对超临界辅助原子化法(supercritical assisted atomization, SAA)用于改善亲水性药物微粉化,以及添加表面活性剂用于改善亲脂性药物包埋的研究现状和发展趋势进行了分析总结。

1 超临界流体抗溶剂技术基本原理

超临界流体具有液体的密度,气体的黏度,扩散系数较大,流动、渗透和传递性能优良。临界区域流体性质对温度、压力敏感,利于调控,去除处理也很方便。其中超临界二氧化碳是最常用的超临界流体,临界温度为 31.05℃,临界压力为 7.4 MPa,无毒,无污染,易操作,应用广泛。经过近 20 多年的发

收稿日期:2004-08-05;修回日期:2004-11-03

基金项目:上海市纳米专项项目(0352nm105)

作者简介:陈蓓怡(1980-),女,硕士生;赵亚平(1962-),男,博士,教授,博士生导师,主要从事超临界流体微细化和天然产物提取分离的研究,通讯联系人,021-54744417,ypzhao@sjtu.edu.cn。

展,基于超临界流体在超临界反应、超临界材料加工和超临界分离等方面的研究和应用上取得了诸多进展。

SAS 方法是以超临界二氧化碳作为抗溶剂,当超临界二氧化碳渗入溶剂时,溶剂与超临界流体互溶,溶质与二氧化碳不溶,超临界二氧化碳的扩散作用使溶剂稀释膨胀,对原溶质的溶解能力大大降低,溶液达到过饱和而使溶质成核析出超细粒子。该过程瞬间完成,形成纯度高、粒径分布均匀的超细微粒。

2 超临界抗溶剂方法制备微粒化药物

采用 SAS 方法制备微粒化药物,即采用超临界抗溶剂技术微粉化药物或者制备用生物可降解材料包埋药物形成的药物微球。药物微粒化在采用 SAS 方法时存在 2 个问题:水溶性药物不易微粉化和脂溶性药物不易包埋。以下将着重介绍 SAS 方法在药物微粉化和包埋特别是在水溶性药物微粉化和脂溶性药物包埋方面的研究现状和进展。

2.1 药物微粉化

2.1.1 SAS 制备微粉化药物

近年来关于采用 SAS 方法微粉化各类药物的报道不断出现。Yeo 等^[1]使用 SAS 方法制备了微粉化磺胺噻唑(抗菌类药物)和氯磺丙脲(降血糖药)。他们以丙酮、甲醇为溶剂微粉化磺胺噻唑;以丙酮、乙酸乙酯为溶剂微粉化氯磺丙脲,实验压力为 34.4 MPa,温度为 38℃。实验结果表明:选用甲醇作溶剂时磺胺噻唑晶形完整,选用丙酮作溶剂时产品结构疏松,且产品粒径小于选用甲醇作溶剂时的产品;选用丙酮作溶剂时氯磺丙脲产品晶形完整,选用乙酸乙酯时产品表面疏松。可见,不同的溶剂对产品性能有很大影响,同种溶剂丙酮对不同药物的微粉化效果也截然不同,产品性质受到溶剂种类和药物分子本身性质的影响,溶剂的选择是得到理想产品的重要因素。

Yeo 等还考察了超临界二氧化碳流速对产品粒径的影响,结果发现:流速较低时有利于得到粒径较大的产品,且此时产品晶体溶解热大于流速较高时的晶体溶解热,溶质更容易析出。

近期由 SAS 方法制备的微粉化药物还包括 0.2~0.6 μm 的糜蛋白酶^[2]、硝苯吡啶、非洛地平(钙拮抗药)、非诺贝特(调节血脂药及抗动脉粥样硬化药)^[3]、酰胺咪嗪(抗癫痫药)^[4]以及 1~5 μm 的胰岛素^[5-6]等。实验发现由 SAS 方法微粉化的药物,或其溶解性能得到很大改善,或非常适用于作为吸入

剂经肺部吸收,药效都得到了提高。

2.1.2 SAA 制备微粉化药物

尽管应用 SAS 可对多种药物进行微粉化,但 SAS 方法在微粉化水溶性药物时有一定困难。因为水与超临界二氧化碳的相溶性很差,造成超临界二氧化碳对水溶液的抗溶剂作用不佳,难以使药物微粉化。近期,在传统 SAS 方法的基础上,出现了一种称为超临界辅助原子化法(SAA)的超临界抗溶剂方法,可用于解决水溶性药物的微粉化问题。

SAA^[7]是对传统喷射干燥法的优化,通过提高二氧化碳在水溶液中的溶解速率,加强混合溶液的原子化程度,以达到提高二氧化碳在水溶液中的传质、提高溶液过饱和度、使溶质析出的目的。与 SAS 过程相比,在 SAA 方法中,二氧化碳与水溶液先经高压饱和器充分混合,饱和器配有鞍状带孔器件,增大了两相接触面积,获得了足够长的两相接触时间,然后使混合溶液通过喷嘴进入较低压力下的沉淀器,混合溶液在其中快速膨胀过程中形成“一次液滴”,在二氧化碳的分散作用下“一次液滴”又继续扩散,形成“二次液滴”,“二次液滴”在实验温度下与通入的热氮快速混合,干燥后得到微粉化产品。该过程对产品性质的影响因素包括:饱和器温度、压力、沉淀器温度、溶液浓度和喷嘴直径。SAA 过程不仅优化了亲脂性药物的微粉化,更实现了对水溶性药物的微粉化。已有的应用包括:立痛定(一种镇痛抗惊厥药)、氟美松(抗炎药)、氨必西林^[8](抗生素)、利福平(抗生素)^[9]、四环素(抗生素)^[9]等。

利福平是脂溶性药物。Reverchon 和 Porta^[9]在实验中使流量为 10.4 g/min 的超临界二氧化碳和流量为 5.8 g/min 的 40 mg/mL 的利福平甲醇溶液,在 80℃、9.4 MPa 的饱和容器内充分接触,然后使混合溶液通过孔径为 100 μm 的喷嘴喷射入沉淀器,在 60℃下沉淀,得到 0.7~1.8 μm 的微粉化利福平,其中溶剂甲醇残留仅 5 ng/g,远低于美国食品药品监督管理局规定的 3 000 μg/g 的甲醇残留标准。

Reverchon 和 Spada^[10]选择饱和容器温度为 80℃、压力为 8~10 MPa,沉淀器温度为 75~120℃,可得到粒径为 1~3 μm 的微粉化红霉素(抗生素)。实验发现,溶液浓度升高,粒径变大,粒径分布变宽;温度升高,粒径减小;产品呈球状,无凝聚,无降解,溶剂在不同实验条件下最多残留为 90 ng/g,低于欧洲药物制剂标准对溶剂残留量的要求。而二氧化碳与溶液质量比的升高导致粒径减小,这是因为体系处于液相富集区时,该值的增大导致生成的二次液

滴尺寸减小,故产品粒径也随之减小。

四环素是一种水溶性药物,Reverchon和Porta^[9]在实验中使流量为8 g/min的二氧化碳与流量为4.4 g/min的四环素溶液在85℃、9.7 MPa的饱和器内混合,然后使混合溶液通过孔径为80 μm的喷嘴喷射入沉淀器,在63℃下沉淀,得到0.5~2.0 μm的微粉化四环素,实验证明该产品呈球状,无降解现象,浓度的提高使粒径分布变宽。

Reverchon和Porta^[11]又采用SAA方法制备微粉化的水溶性药物叔丁喘宁(间羟叔丁肾上腺素)。Reverchon等在82℃、9.5 MPa的饱和器内,将二氧化碳与10~80 mg/mL的叔丁喘宁溶液,以1.8:1的质量比充分接触,在70℃下沉淀,并通入标准态、流量为60 L/min的N₂干燥,得到粒径为1~5 μm的叔丁喘宁产品。

实验结果表明,溶液浓度升高,粒径变大,粒径分布变宽;温度升高,液滴的表面张力降低,有利于原子化,晶体颗粒趋于圆整,但温度过高会导致药物变性,温度过低时由于溶剂水在沉淀器中冷凝,会造成药品的凝结,因此温度是SAA制备水溶性药物的重要因素。该研究者又将以SAA制备的产品与市售的产品相比较发现,传统方法制备的叔丁喘宁形状不规则,粒径不均匀且分布较宽,有30%的样品粒径大于5 μm,而通过SAA制备的产品呈球状,粒径分布在1~4 μm的范围中,适合经肺部吸收给药。可见,通过SAA方法制备的微粉化药品,比传统方法制备的产品品质大大提高了。

Sellers等^[12]用类似的方法制备了微粉化的水溶性蛋白质溶菌酶,溶菌酶具有抗菌、抗病毒、止血消肿及加快组织恢复等作用。实验在10.3 MPa,略高于32℃的条件下进行,二氧化碳和100 μg/mL的溶菌酶水溶液流量均为0.3 mL/min,喷嘴直径为50 μm,实验发现在水溶液中添加赋形剂蔗糖和表面活性剂Tween20有利于得到规则球状微粉化溶菌酶,其粒径范围在1~3 μm。

此外,Nesta等^[13]用超临界流体扩大分散溶液法(solution enhanced dispersion by supercritical fluid, SEDS)制备了微粉化免疫球蛋白,2 min内质量浓度达到5 mg/mL,水溶性效果显著改善。

2.2 药物微球的制备

2.2.1 SAS用于药物微球制备

药物微球的载体通常采用生物可降解的聚乳酸(PLA)、聚乙交酯-丙交酯(PLGA)或者聚乙二醇(PEG)。Caliceti等^[14]以二氯甲烷为溶剂溶解PLA,

以二甲亚砜为溶剂溶解PEG和胰岛素,混合得到不同PLA/PEG比例的溶液,然后以1 mg/mL的流量通过孔径为50 μm的喷嘴进入沉淀器,同时通入900~1 800 L/h的二氧化碳(标准态),实验温度为278~303 K,实验压力为10~15 MPa,实验得到粒径为400~600 nm的纳米级微球,该微球以PLA为载体,其内部分别嵌埋有胰岛素、胰岛素/PEG混合物,具有光滑的表面及密实的内部结构。

实验产率达到约70%,粒径均低于1 μm,温度、流量对产品得率有很大影响:实验温度略低于PEG的溶解温度时产品形貌最佳,温度过高导致产品黏结且容易造成原料的降解,温度过低则残余溶剂量较大;二氧化碳最佳流量为1 500 L/h(标准态),流量过高产品被压实,分子质量较低的PEG还有可能被二氧化碳带出,流量过低则溶剂难以除去,导致产品黏结。淋洗时间约1 h,溶剂残余就能满足限制要求。

除温度、压力、溶液浓度等操作条件对产品微球的形貌和性质有一定影响之外,载体的分子质量和复合载体的不同配比也是对微球性质有重要影响的因素。

Caliceti等^[14]研究发现,当PEG与PLA的质量比为2:1时,PEG相对分子质量升高(从350至1 900),或固定PEG相对分子质量为1 900,使PEG在复合载体中的质量分数升高(从0至75%),胰岛素的包埋率将明显下降(从95%至65%),胰岛素释放时间大大减小,即缓释性能下降。

Elvassore等^[15]采用不同相对分子质量的PEG(350、750、1 900、6 000、10 000、20 000)作为载体,结果表明,固定PEG/PLA配比,PEG相对分子质量提高,则微球粒径减小;采用不同配比的PEG/PLA混合物,PEG的含量上升时,则微球粒径减小,载体的包埋能力提高,微球中的PEG总含量降低,药物快速释放时间缩短,缓释性能下降。试验产品的粒径有90%为400~600 nm,微球中残余溶剂二氯甲烷为(8±2) μg/g,二甲亚砜为(300±10) μg/g,均低于药典规定,胰岛素活性保留在80%左右。可见,采用SAS方法可以控制微球的粒径和药物的包埋率,同时胰岛素微球活性损失也很少。

2.2.2 表面活性剂实现亲脂性及离子型药物微球包埋

SAS方法制备药物微球的缺点之一是对亲脂性及离子型药物包埋效率低,原因是这些物质与二氧化碳的结合力比一般药物大,药物在二氧化碳中的

溶解度增大导致在载体中的包埋率降低。使用表面活性剂是解决该问题的有效方法。

早在 1995 年, Falk 等^[16]就使用阴离子型表面活性剂琥珀酸二(2-乙基己酯)磺酸钠(简称 AOT)制备抗生素利福平、庆大霉素和戒瘾新药拿淬松的缓释微球, 结果表明, 采用 SAS 方法, 但不使用 AOT 制备利福平微球, 无法同时提高实际载药量与缓释效果。而在制备庆大霉素和拿淬松微球时使用表面活性剂 AOT, 不仅实际载药量与传统方法相比大大提高, 且缓释效果亦良好。

Zhou 等^[17]从 Falk 等的研究成果出发, 研究了表面活性剂四烷基胺与抗肺结核类药物异烟肼的作用。发现采用憎水性表面活性剂四烷基胺与异烟肼的磺化钠盐(Na-INHMS)作用, 可使 Na-INHMS 的亲水性降低至原料的 1/220, 随着表面活性剂碳链增长, 药物在有机溶剂/水中的分配比也增加。从 Zhou 的研究结果可推测, 采用表面活性剂可大大提高 PLA 对异烟肼的包埋, 但未见有进一步采用 SAS 方法制备异烟肼微球的文献报道。

表面活性剂作为添加剂在 SAS 方法中的应用还不广泛, 有待深入研究。

3 展望

人们对超临界抗溶剂方法不断改进, 扬长避短, 致力于改善蛋白质类、抗生素类等药物的吸入剂剂型和缓释剂型的利用率。但是, 超临界方法的理论框架尚不够成熟, 影响因素又非常复杂, 各类药物因自身的特性差异, 所得实验结果规律性不强, 研究还处于起步阶段。另一方面, 目前对该方法实用性的探索较少, 特别是对蛋白质类药物, 为了降低实验过程和结果的复杂性, 实验用蛋白质的相对分子质量一般小于 25 000, 而治疗用的蛋白质的相对分子质量却普遍大于 25 000, 抗体的相对分子质量大于 150 000。在实际应用中采用的蛋白质相对分子质量大, 结构复杂, 产品受实验条件的影响显著, 试验结果重现性差, 因此采用超临界方法微粉化或制备蛋白质类药物微球的研究还处于不断的探索中。

将来的工作应在进一步发展超临界抗溶剂理论框架的基础上不断改进其实验设备和实验方法, 以满足不同药物的特性和制备要求, 进一步研究如何制备粒径均匀无凝聚的微粉化药物, 如何提高药物微球的包埋率和控制缓释性能, 以及尝试放大性实验, 提高超临界抗溶剂方法的实用价值。我们相信, 超临界抗溶剂方法因其独特的优良性质和诱人的应用前景在药物制剂领域必将成为一项有前途的技术。

参考文献

- [1] Yeo Sang-Do, Kim Min-Su, Lee Jong-Chan. [J]. *Journal of Supercritical Fluids*, 2003, 25(2): 143 - 154.
- [2] Sarkari M, Darrat I, Knutson B L. [J]. *Biotechnology Progress*, 2003, 19(2): 448 - 454.
- [3] Kerc J, Sreic S, Knez Z, et al. [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 182(1): 33 - 39.
- [4] Moneghini M, Kikic I, Voinovich D, et al. [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003, 56(2): 281 - 289.
- [5] Snaveley W K, Subramaniam B, Rajewski R A, et al. [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 91(9): 2026 - 2039.
- [6] Todo H, Iida K, Okamoto H, et al. [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 92(12): 2475 - 2486.
- [7] Reverchon E. [J]. *Industry & Engineering Chemistry Research*, 2002, 41(10): 2405 - 2411.
- [8] Reverchon E, Porta G D, Spada A. [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2003, 55(11): 1465 - 1471.
- [9] Reverchon E, Porta G D. [J]. *Journal of Supercritical Fluids*, 2003, 26(3): 243 - 252.
- [10] Reverchon E, Spada A. [J]. *Powder Technology*, 2004, 141(1 - 2): 100 - 108.
- [11] Reverchon E, Porta G D. [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 258(1 - 2): 1 - 9.
- [12] Sellers S P, Clard G S, Sievers R E, et al. [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90(6): 785 - 797.
- [13] Nesta D P, Elliott J S, Warr J P. [J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2000, 67(4): 457 - 464.
- [14] Caliceti P, Salmaso S, Elvassore N, et al. [J]. *Journal of Controlled Release*, 2004, 94(1): 195 - 205.
- [15] Elvassore N, Bertuccio A, Caliceti P. [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90(10): 1628 - 1636.
- [16] Falk R, Randolph T W, Meyer J D, et al. [J]. *Journal of Controlled Release*, 1996, 44(1): 77 - 85.
- [17] Zhou Huiyu, Lengsfeld C, Claffey D J. [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, 91(6): 1502 - 1511. ■

2004 年《现代化工》增刊征订

《现代化工》编辑部已于 2004 年 7 月 30 日出版 1 期增刊。该期增刊共刊载论文 69 篇, 其中“技术进展”28 篇、“科研与开发”26 篇、“工艺与设备”5 篇“环保与安全”5 篇和“知识介绍”5 篇, 总页码 235 页。售价 40 元/本(含邮费), 欲购请从速。《现代化工》订户 5 折优惠。

电话: 总机 010 - 64444090/4095/4015, 分机 837 ~ 842 传真: 010 - 64437104 E-mail: mci@cheminfo.gov.cn

汇款请寄: 北京安外小关街 53 号《现代化工》编辑部(100029) 请注明: 现代化工 2004 增刊