

文章编号:1671-6833(2019)06-0057-05

超临界溶液快速膨胀法制备盐酸氟桂利嗪微粒的研究

胡国勤, 孙芳星, 刘景辉, 陈鹏丽

(郑州大学 化工与能源学院, 河南 郑州 450001)

摘要:采用超临界溶液快速膨胀法制备盐酸氟桂利嗪药物微粒,研究了该方法使盐酸氟桂利嗪微粒化过程中萃取温度、萃取压力、膨胀室温度、喷嘴温度、喷嘴直径以及夹带剂用量对药物微粒的粒径大小以及形态的影响,并用正交实验法对该工艺条件进行优化.结果表明:采用超临界溶液快速膨胀法成功制备了粒径小且分布均匀的球型或类球型盐酸氟桂利嗪微粒,平均直径为 $1.285 \sim 6.893 \mu\text{m}$,经正交实验优化得到该工艺的最佳条件为:萃取温度 35°C ,萃取压力 25 MPa ,喷嘴温度 140°C ,夹带剂用量 0.3 mL/min ,此时得到微粒的平均粒径为 $1.386 \mu\text{m}$.采用扫描电镜、红外光谱、X射线衍射、热重分析对药物微粒进行了分析表征,超临界溶液快速膨胀前后盐酸氟桂利嗪药物微粒物理化学性质、晶体结构基本保持稳定.

关键词:盐酸氟桂利嗪;微粒化;超临界溶液快速膨胀过程;正交实验;表征

中图分类号: R944.9

文献标志码: A

doi: 10.13705/j.issn.1671-6833.2018.06.011

0 引言

盐酸氟桂利嗪(flunarizine hydrochloride, FH),是双氟呱嗪类衍生物,是一种选择性钙离子通道阻隔剂^[1].临床应用中,大多用来防治神经系统疾病和脑血管病^[2].有研究表明,若能将FH粒径缩小到微纳米级尺寸,可以降低在非靶向部位的分布,直接作用于脑部,提高药物的利用率,减小服用剂量,降低毒副作用.

传统的药物微粒化技术如机械磨碎、喷雾干燥或重结晶等易产生化学降解、溶剂残留、温度高致药物失活、微粒尺寸大且分布较宽等问题^[3].超临界溶液快速膨胀法(rapid expansion of supercritical solution, RESS)克服了传统的药物微粒化技术的缺点,具有操作条件温和、制备的微粒尺寸分布均匀、粒子流动性好、结晶纯度高;无溶剂残余、洁净环保;工艺简单等优势,成为在医药领域被广泛应用的新型药物微粒化技术^[4].陈琪等^[5]使用RESS法制备了醋酸泼尼松微粒.Yim等^[6]使用RESS法制备了阿德福韦酯超微粉体微粒.Baseri等^[7]使用RESS法制备了平均粒径为 $2.2 \mu\text{m}$ 的二甲苯氧庚酸微粒.

笔者在前期研究了FH在超临界流体(Supercritical Fluid, SCF)中的溶解度的基础上,首次采用RESS法制备出了FH药物微粒,重点考察夹带剂用量、萃取温度、萃取压力、膨胀室温度、喷嘴温度、喷嘴直径等对微粒形貌等的影响.采用扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)、傅里叶红外光谱(fourier transform infrared, FT-IR)、X射线衍射(X-ray diffraction, XRD)以及热重分析(thermogravimetric analysis, TGA)分别对FH原料药和药物微粒进行表征分析.

1 实验部分

1.1 实验材料与仪器

实验材料.盐酸氟桂利嗪(药用级,含量99%,武汉大华伟业医药化工有限公司,批号20160506);无水乙醇(分析纯,含量 $\geq 99.7\%$,天津市风船化学试剂有限公司);溴化钾(色谱纯,天津光复科技发展有限公司).

实验仪器.Helix-7409型超临界装置(美国分离有限公司);JSM-7500F型扫描电镜(日本电子公司);XSP-8cz型光学显微镜(上海兴行实业有限公司);X'Pert PRO X射线衍射仪(荷兰帕纳科

收稿日期:2018-03-01;修订日期:2018-06-26

基金项目:河南省科技攻关重点项目(152102310148)

作者简介:胡国勤(1967—)男,河南郑州人,郑州大学教授,博士,主要从事超临界流体技术研究, E-mail: huguogin@zzu.edu.cn.

公司);Thermo Scientific Nicolet iS5 型红外光谱仪(赛默飞世尔科技有限公司);DTG/DSC-60 型热重分析仪(日本岛津公司);AX224ZH/E 型分析天平(奥豪斯仪器(常州)有限公司).

1.2 实验方法

RESS 制备 FH 微粒的原理:由于固体溶质 FH 在 SCF 中的溶解度随 SCF 的密度变化而发生变化,把需要微粒化的 FH 溶解到 SCF 中,再将溶有 FH 的超临界溶液经喷嘴,在极短时间内快速膨胀到低压低温的膨胀室,膨胀过程中会形成机械扰动,该扰动是以音速进行传递的,膨胀后的气体迅速达到高度的过饱和状态,从而使得溶解在其中的 FH 瞬间生成大量的晶核,同时在均匀的环境中短时间内迅速长大,最终得到大量平均粒径小且分布均匀的 FH 微粒的过程^[8].

1.3 实验内容

1.3.1 FH 微粒化过程的单因素实验

(1)夹带剂用量.选择夹带剂的流速为 0.2~0.6 mL/min.其他条件为:萃取温度 45 ℃,萃取压力 10 MPa,膨胀室温度 100 ℃,喷嘴温度 150 ℃,喷嘴直径为 50 μm.

(2)萃取温度.选择萃取温度为 35~55 ℃.其中夹带剂流速为 0.2 mL/min,其他条件同(1).

(3)萃取压力.选择萃取压力为 10~30 MPa.其中夹带剂流速为 0.2 mL/min,其他条件同(1).

(4)膨胀室温度.分别选择膨胀室温度为 100、110、120、130、140 ℃,其他条件同(1).

(5)喷嘴温度.在 RESS 中,由于超临界流体溶液经喷嘴膨胀的过程中要吸收大量的热,为了防止超临界流体在喷嘴处冷凝,堵塞喷嘴,在喷射过程中需要不断地对喷嘴进行加热,分别选择喷嘴温度为 110、120、130、140、150 ℃,其他条件同(1).

(6)喷嘴直径.在采用 RESS 法制备固体物质微粒的实验中,颗粒的大小和形貌受喷嘴结构、喷射距离、直径的影响.本实验的装置中,结构和距离都是固定的,所以只研究喷嘴直径的影响.所选用的喷嘴直径为 50、75、100 μm,其他条件同(1).

1.3.2 FH 微粒化过程的正交实验设计

采用正交实验方法完成实验方案的工艺优化,选择萃取温度($T_1/^\circ\text{C}$)、萃取压力(P/MPa)、喷嘴温度($T_2/^\circ\text{C}$)、夹带剂用量($Q/\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)4 个影响因素,根据正交实验表选取 $L_9(3^4)$ 正交表,正交设计见表 1.

表 1 正交实验设计表及结果分析
Tab.1 Orthogonal experiment design and results analysis

序号	因素 A 萃取 温度	因素 B 萃取 压力	因素 C 喷嘴 温度	因素 D 夹带剂 用量	平均 粒径/ μm
1	1	1	1	1	1.875
2	1	2	2	2	1.381
3	1	3	3	3	2.732
4	2	1	2	3	2.164
5	2	2	3	1	1.639
6	2	3	1	2	2.208
7	3	1	3	2	2.186
8	3	2	1	3	2.080
9	3	3	2	1	2.541
K_1	1.996	2.075	2.208	2.018	—
K_2	2.004	1.700	2.029	1.925	—
K_3	2.269	2.494	2.186	2.325	—
R	0.273	0.794	0.179	0.400	—

2 结果与讨论

2.1 RESS 制备 FH 微粒的单因素结果

不同夹带剂用量、萃取温度、萃取压力、膨胀室温度、喷嘴温度和喷嘴直径下的微粒平均粒径如图 1 所示.微粒的粒径分布如图 2 所示.

(1)夹带剂用量的影响.由图 1(a)、图 2(a)可知,随着夹带剂流速的提高,FH 微粒的平均粒径增加,流速从 0.2 mL/min 提高到 0.6 mL/min, FH 微粒的平均粒径从 1.959 μm 增加到了 6.893 μm.随着夹带剂用量的增大,无水乙醇在 SCF 中的浓度增加,则 FH 的溶解度提高,夹带剂在膨胀过程中因温度降低会导致 FH 析出,容易出现晶体的二次结晶现象,因此使制备的微粒粒径增大.实验结果表明,RESS 中夹带剂的用量在 0.2 mL/min 左右时更有利于得到粒径小、尺寸分布均匀的 FH 药物微粒.

(2)萃取温度的影响.由图 1(b)、图 2(b)可知,随着萃取温度的升高,FH 微粒的平均粒径增加.萃取温度从 35 ℃升高到 55 ℃,FH 的平均粒径从 1.795 μm 增加到 2.998 μm.这是由于随着萃取温度的升高,FH 在 SCF 中的浓度增大,在膨胀过程中发生团聚,导致粒度增加.故在较低的萃取温度下,更有利于制备粒径小且分布均匀的 FH 药物微粒.

(3)萃取压力的影响.由图 1(c)、图 2(c)可知,RESS 法得到的 FH 微粒粒径随着压力的升高而降低.这是由于压力增大,FH 在 SCF 中的溶解

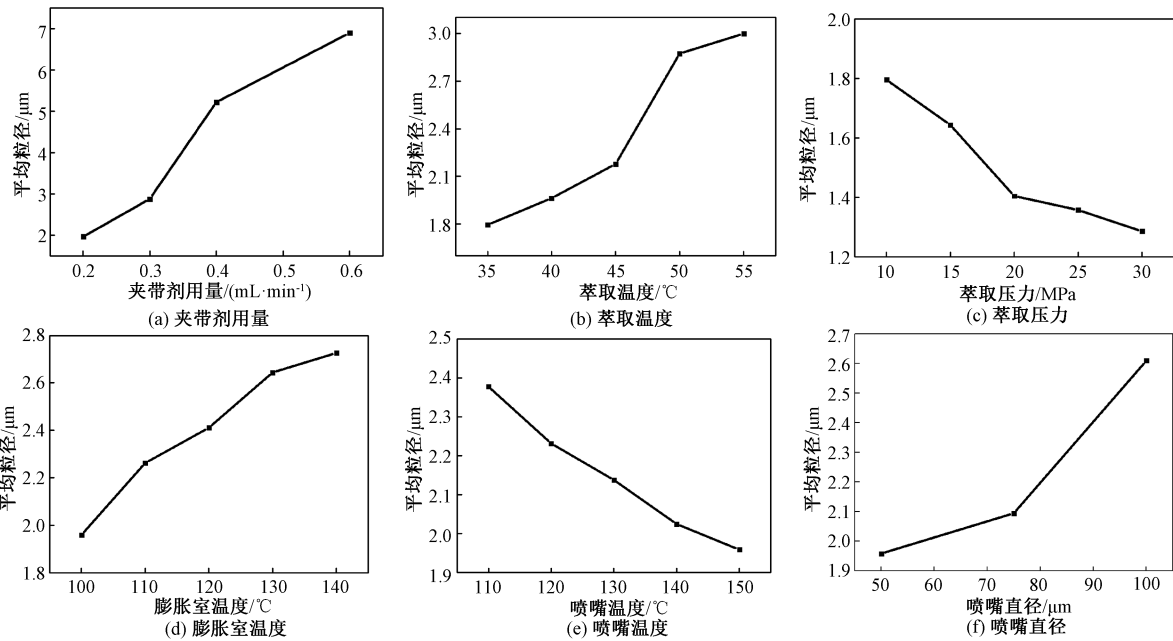


图 1 不同的夹带剂用量、萃取温度、萃取压力、膨胀室温度、喷嘴温度和喷嘴直径的微粒平均粒径

Fig.1 The average particle size under different of entrainer dosage, extraction temperature, extraction pressure, expansion chamber temperatures, nozzle temperature and nozzle diameter

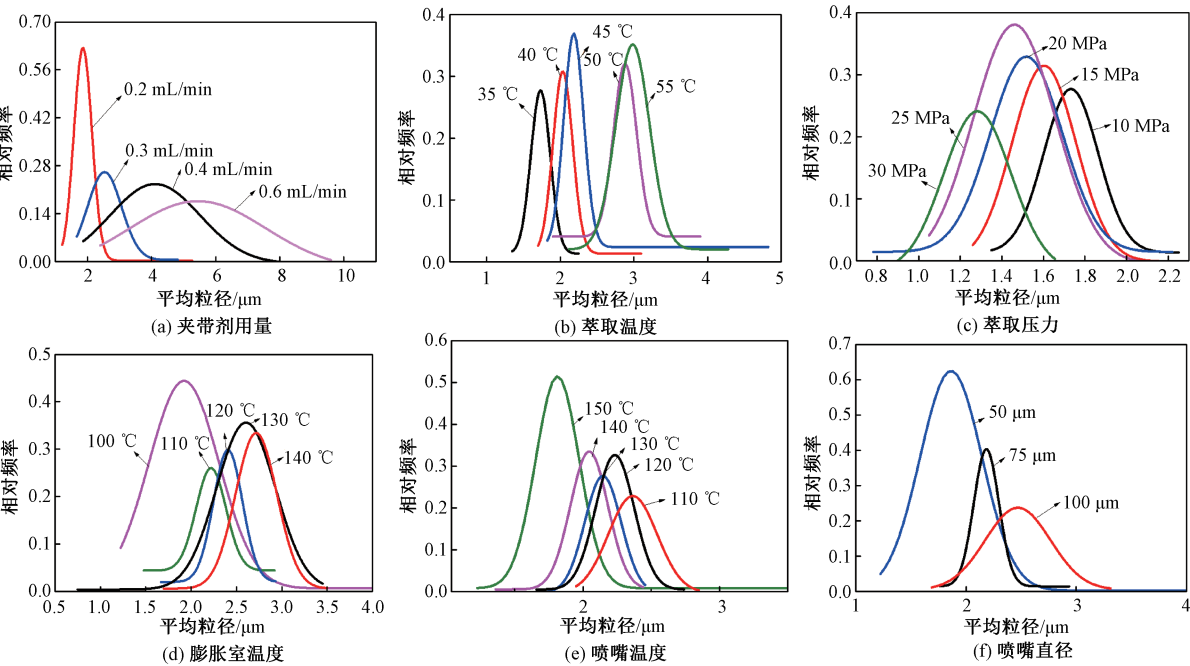


图 2 不同夹带剂用量、萃取温度、萃取压力、膨胀室温度、喷嘴温度和喷嘴直径的微粒粒径分布

Fig.2 Particle size distribution under different of entrainer dosage, extraction temperature, extraction pressure, expansion chamber temperature, nozzle temperature and nozzle diameter

度也增大,在喷嘴处的过饱和度增加,喷射时成核速率增加,形成的微核的临界半径减小;同时,随着萃取压力的升高,从喷嘴出来的超临界流体的扰动增强,流速增大,微粒的停留时间减小,聚集几率降低,得到的微粒粒度小。

(4)膨胀室温度的影响.由图 1(d)、图 2(d)可知,FH 微粒粒径随着膨胀温度的升高而增大,平均粒径从 100 °C 时的 1.959 μm 增加到了

140 °C 时的 2.726 μm.此外,图 2(d)表明,随着膨胀室温度的升高,FH 微粒的粒径分布范围开始变大.这是由于晶核形成之后,温度升高使收集釜中的晶体生长速度降低,晶体粒径增大.Helfgen^[9]、Kayrak^[10]、Shinozaki^[11]等在使用 RESS 法制备微粒的研究中也得到了在较低膨胀室温度下微粒平均粒度较小的结论.因此,FH 微粒制备可采用较低的膨胀室温度。

(5) 喷嘴温度的影响. 由图 1(e)、图 2(e) 可知, 随着喷嘴温度的升高, FH 平均粒径随着温度的升高而降低, 在 110~150 ℃, 平均粒径从 2.378 μm 降低到了 1.959 μm . 这是由于随着喷嘴温度的升高, FH 在喷嘴处的过饱和度提高, 膨胀过程中成核变多, 因此得到的微粒粒径减小. 因此, 在较低的喷嘴温度下收集 FH 微粒更有利.

(6) 喷嘴直径的影响. 由图 1(f)、图 2(f) 可知, 喷嘴的直径为 50 μm 时, 平均粒径为 1.959 μm , 喷嘴直径为 100 μm 时, 平均粒径为 2.610 μm . 这是由于喷嘴直径越小时, 溶液的过饱和度越大, 膨胀时的速率越高, 容易产生大量晶核, 因此微粒粒径比较小; 随着喷嘴直径的增大, 溶液的膨胀速率降低, 产生的晶核在喷嘴内停留时间增加, 晶体生长时间增加, 晶体的粒径会增大, 也会发生团聚. 因此, 采用直径较小的喷嘴更容易获得粒径较小且分布均匀的 FH 药物微粒.

2.2 RESS 制备 FH 微粒的正交实验结果

在设定膨胀室温度为 100 ℃, 喷嘴直径为 50 μm 的实验条件下, 设计了四因素三水平正交实验, 结果见表 1. 用极差法分析, 在实验范围内以 FH 微粒平均粒径为主要评价指标, 各因素的极差值 R 的大小为 $R_c < R_A < R_D < R_B$, 故各因素对 FH

微粒平均粒径的影响从小到大依次为 $C < A < D < B$, 即喷嘴温度 < 萃取温度 < 夹带剂用量 < 萃取压力, 所得到的优选工艺组合为 $A_1B_2C_2D_2$, 即萃取温度为 35 ℃, 萃取压力为 25 MPa, 喷嘴温度 140 ℃, 夹带剂用量 0.3 mL/min. 按最佳组合 $A_1B_2C_2D_2$ 进行 3 组平行实验, FH 微粒平均粒径为 1.386 μm , 验证实验结果与正交实验结果一致, 工艺稳定可行.

2.3 FH 原料及其微粒的表征

(1) FH 的外貌形态. 为观察 FH 微粒的外貌形态采用 SEM 分别对原料和 RESS 法得到的微粒进行了表征. 由图 3(a) 可以看出, FH 原料呈片状、棒状, 长度约 100 μm , 宽度约 10 μm , 且尺寸分布极不均匀. 图 3(b)、(c) 可知, 得到的 FH 微粒呈球型或类球型的颗粒状微粒, 微粒尺寸显著降低, 且粒径分布比较均匀. 图 3(d) 为较高的膨胀室温度下得到的微粒形态, 出现少许的棒状结构, 但与原料相比, 尺寸也显著降低, 长约 10 μm , 宽约 1 μm .

(2) FH 的 FT-IR 表征. 图 4(a) 为原料 FH 和 RESS 后的 FH 的 FT-IR 结果, RESS 前后的红外吸收光谱没有显著变化, 未出现新的特征吸收峰, 仅仅是吸收强度有所降低, 结果表明, RESS 前后 FH 并没有发生化学反应, 即 FH 的化学结构保持不变.

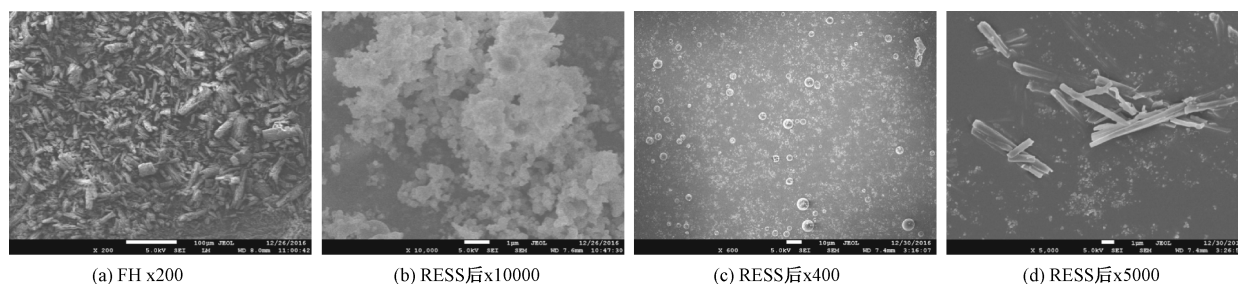


图 3 FH 和 FH 经 RESS 后的 SEM 图

Fig.3 The SEM of FH raw materials and microparticles of FH

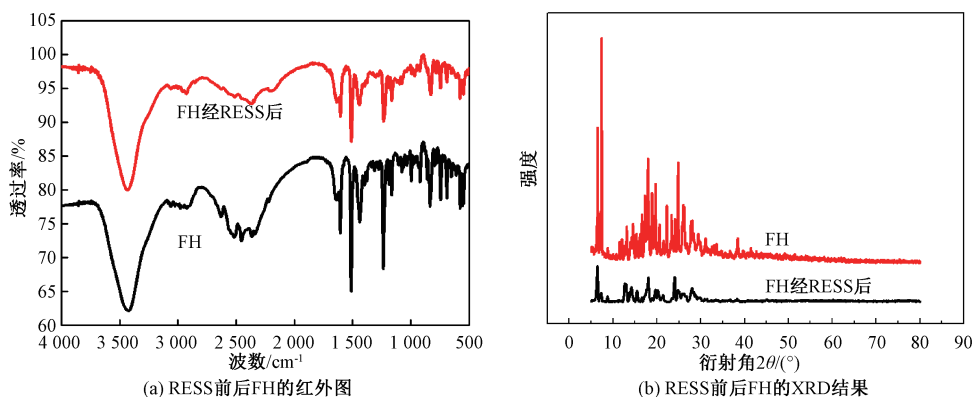


图 4 RESS 前后 FH 的红外图和 XRD 结果

Fig.4 FT-IR spectra and XRD patterns of FH original material and precipitated by RESS

(3) FH 晶体行为的表征. FH 微粒的结晶度可以通过 XRD 进行分析,图 4(b) 为 FH 原料和微粒的 XRD 图,结果表明在 RESS 前后 FH 具有相同的结构特征,但是,RESS 得到的微粒的吸收强度相对于原料略有降低,这与文献[12]报道的结果是一致的,强度降低是由于 RESS 得到的微粒结晶度降低,微粒尺寸减小.

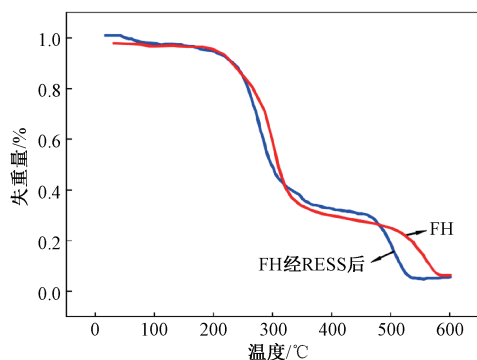


图5 FH 和 FH 经 RESS 后的热重图

Fig.5 TGA scans of FH and FH processed by RESS

(4) FH 的 TGA 表征.为了分析 RESS 前后 FH 的热稳定性变化,进行了热重分析.由图 5 可知, FH 原料与微粒的两个样品的 TGA 稍有不同,但变化并不明显.

3 结论

(1) 制备的 FH 微粒的平均粒径随夹带剂用量、萃取温度、膨胀室温度的增加而增加,随萃取压力、喷嘴温度的增加而降低.

(2) RESS 制备的 FH 微粒平均粒径最大为 $6.893\ \mu\text{m}$,最小为 $1.285\ \mu\text{m}$,正交实验优化后最优组合为 $A_1B_2C_2D_2$,即萃取温度为 $35\ ^\circ\text{C}$,萃取压力为 $25\ \text{MPa}$,喷嘴温度 $140\ ^\circ\text{C}$,夹带剂用量 $0.3\ \text{mL/min}$,此条件下微粒平均粒径为 $1.386\ \mu\text{m}$.

(3) 为了考察 RESS 对 FH 的影响,采用 FT-IR、XRD、TGA 对 FH 原料及微粒进行表征,结果表明 RESS 前后 FH 的物理化学性质以及晶体结构保持稳定.

参考文献:

[1] 袁庆,刘得龙,余力生,等. 氟桂利嗪预防性治疗前庭性偏头痛眩晕发作的前瞻性随机对照研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(10): 805-810.

[2] 张卫军. 眩晕宁薄膜衣片与盐酸氟桂利嗪胶囊治疗

系统性眩晕的临床对照[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13): 1110-1112.

- [3] YUN J H, LEE H Y, ASADUZZAMAN A K M, et al. Micronization and characterization of squid lecithin/polyethylene glycol composite using particles from gas saturated solutions (PGSS) process [J]. Journal of industrial & engineering chemistry, 2013, 19(2): 686-691.
- [4] CHAROENCHAITRAKOOL M, F. DEGHANI A, FOSTER N R, et al. Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals [J]. Industrial & engineering chemistry research, 2000, 39(12): 4794-4802.
- [5] 陈琪, 裴占柱, 谢帮海, 等. 超临界溶液快速溶胀法制备醋酸泼尼松微粒[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(12): 1245-1248.
- [6] YIM J H, KIM W S, LIM J S. Recrystallization of adenosine dipivoxil particles using the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) process [J]. Journal of supercritical fluids, 2013, 82: 168-176.
- [7] BASERI H, LOTFOLLAHI M N. Formation of gemfibrozil with narrow particle size distribution via rapid expansion of supercritical solution process (RESS) [J]. Powder Technology, 2013, 235: 677-684.
- [8] TURK M, LIETZOW R. Formation and stabilization of submicron particles via rapid expansion processes [J]. Journal of supercritical fluids, 2008, 45(3): 346-355.
- [9] HELFGEN B, TURK M, SCHABER K. Theoretical and experimental investigations of the micronization of organic solids by rapid expansion of supercritical solutions [J]. Powder technology, 2000, 110(1/2): 22-28.
- [10] KAYRAK D, AKMAN U, ÖNER H. Micronization of ibuprofen by RESS [J]. Journal of supercritical fluids, 2003, 26(1): 17-31.
- [11] SHINOZAKI H, OGUCHI T, SUZUKI S, et al. Micronization and polymorphic conversion of tolbutamide and barbital by rapid expansion of supercritical solutions [J]. Drug development & industrial pharmacy, 2006, 32(7): 877-891.
- [12] MONTES A, BENDEL A, KURTI R, et al. Processing naproxen with supercritical CO_2 [J]. Journal of supercritical fluids, 2013, 75: 21-29.

(下转第 67 页)

Properties and Mechanism of Nano- Al_2O_3 Toughened MoSi_2 Composite

LI Si¹, ZHANG Yu¹, ZHOU Ying¹, MA Chengliang¹, HUANG Wenjiang¹, JI Chen²

(1.School of Materials Science and Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; 2.School of Mechanical and Electrical Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China)

Abstract: In order to further improve the low fracture toughness of MoSi_2 materials at room temperature, nano- Al_2O_3 powder with different volume fraction was mixed with Mo powder and Si powder (molar ratio of molybdenum and silicon is 1:2) in this experiment. MoSi_2 composite ceramics were prepared by thermal pressure sintering through vacuum reaction and physical properties such as density, hardness and fracture toughness were tested. The phase composition, micro-morphology and micro-elemental composition of the prepared samples were analyzed by XRD, SEM and EDS. The effects of nano- Al_2O_3 powder with the different volume fractions on the properties of MoSi_2 composite ceramics were discussed. The results showed that compared to a single MoSi_2 phase, the incorporation of a certain amount of nano- Al_2O_3 could effectively improve the physical properties of MoSi_2 materials. When the volume fraction of nano- Al_2O_3 was 20%, the relative density, hardness and fracture toughness of the MoSi_2 increased to 102%, 119%, 167%, respectively. As for the amount of nano- Al_2O_3 continues to increase, the dispersibility of nano- Al_2O_3 in the MoSi_2 -based material decreased, resulting in the decrease of the physical properties of the MoSi_2 composite ceramic.

Key words: nano- Al_2O_3 powder; hot pressing in vacuum reaction; MoSi_2 composite ceramics; toughening

(上接第 61 页)

Micronization of Flunarizine Hydrochloride via Rapid Expansion of Supercritical Solution

HU Guoqin, SUN Fangxing, LIU Jinghui, CHEN Pengli

(School of Chemical Engineering and Energy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Flunarizine hydrochloride (FH) was micronized via rapid expansion of supercritical solution (RESS). The effects of the process parameters such as the extraction temperature, the extraction pressure, the temperature of the expansion chamber, the nozzle temperature, the nozzle diameter, and the dosage of the entrainer on the size and morphology of the drug particles were investigated. And the orthogonal test method was used to optimize this process. The experimental results showed that micro-particles of FH were successfully prepared by RESS which the average particle size was in the range of 1.285 μm to 6.893 μm . The optimum conditions were obtained through orthogonal test: The extraction temperature was 35 $^{\circ}\text{C}$, the extraction pressure was 25 MPa, the dosage of entrainer was 0.3 mL/min, the nozzle temperature was 140 $^{\circ}\text{C}$, and the diameter of the particle was 1.386 μm . FH microparticles were characterized by scanning electron microscope, Fourier transform infrared, X-ray diffraction and thermogravimetric analysis and its crystal habit was not modified at the experimental conditions tested.

Key words: flunarizine hydrochloride; micronization; rapid expansion of supercritical solution; characterization; orthogonal test