

· 技术交流 ·

超临界 CO₂ 抗溶剂法制备头孢呋辛酯微粒的工艺研究

周敦晖, 乐 龙, 王志祥*, 党蓓蕾, 颜庭轩, 黄德春

(中国药科大学制药工程教研室, 南京 210009)

摘 要 采用超临界 CO₂ 抗溶剂法制备头孢呋辛酯微粒, 以体积平均粒径为主要评价指标, 在单因素实验的基础上设计正交试验优选制备头孢呋辛酯微粒的工艺, 并对优选工艺组合进行粒度分布、扫描电镜、红外吸收光谱法 (IR) 及差示扫描热量法 (DSC) 的表征。正交试验得到的优选工艺为: 结晶压力 10 MPa, 结晶温度 50 ℃, 头孢呋辛酯质量浓度 6 mg/mL。在此工艺下制得的微粒体积平均粒径为 6.729 μm, IR 与 DSC 分析表明头孢呋辛酯微粒的化学结构没有发生变化, 热力学性质发生了变化, 经过处理的头孢呋辛酯变为无定型。

关键词 超临界 CO₂ 抗溶剂法; 头孢呋辛酯; 微粒; 体积平均粒径

中图分类号 TQ460 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2013)06-0596-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130621

Preparation of cefuroxime axetil particles by supercritical CO₂ anti-solvent technology

ZHOU Dunhui, YUE Long, WANG Zhixiang*, DANG Beilei, YAN Tingxuan, HUANG Dechun

Department of Pharmaceutical Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Cefuroxime axetil micro particles were prepared by using supercritical CO₂ anti-solvent technology. With volume average particle size as the main evaluation, on the basis of single factor experiments orthogonal experimental design was used to optimize the preparation process of cefuroxime axetil particles. The experiments such as particle size distribution, scanning electro microscope analysis (SEMA), infrared spectrum (IR) and differential scanning calorimetry (DSC) were used to analyze the particles. The orthogonal experimental optimization process conditions were set as follows: crystallization pressure 10 MPa, crystallization temperature 50 ℃ and mass concentration of cefuroxime axetil 6 mg/mL. Under the optimum conditions, the volume average particle size was 6.729 μm, IR and DSC analysis showed that the chemical structure didn't change but the thermodynamic properties of cefuroxime axetil might transfer transform to amorphous.

Key words supercritical anti-solvent; cefuroxime axetil; particles; volume average particle size

This study was supported by the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK2012763); and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. JKY2011026)

超临界抗溶剂 (supercritical anti-solvent, SAS) 技术^[1]是一种新型的微粒制备技术, 其基本原理是将溶质溶于溶剂中形成溶液, 选择一种能溶于溶剂但不能和溶质互溶的超临界流体 (通常为 CO₂) 作为抗溶剂, 当抗溶剂与溶液接触时, 抗溶剂迅速

扩散到溶剂中, 溶质在溶剂中的溶解度急剧下降, 瞬间形成较大的过饱和度, 使溶质析出粒径较小的超微颗粒。该技术已广泛应用于制备木质素^[2]、沙利度胺^[3]、黄芩素^[4]、阿莫西林^[5]、吡咯西康^[6]等超细微粒。

* 收稿日期 2013-07-01 * 通信作者 Tel: 025-83271258 E-mail: chinawzx@sohu.com

基金项目 江苏省自然科学基金资助项目 (No. BK2012763); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (No. JKY2011026)

头孢呋辛酯是第 2 代头孢菌素类药^[7],由于头孢呋辛酯是亲脂性药物,给药后在胃肠道内溶解和吸收较差,从而降低了其生物利用度和疗效^[8]。因此提高头孢呋辛酯的溶出度,改善其在体内的吸收,对于提高药物的生物利用度和疗效具有重要意义。目前,已开发出很多用于改善溶出度的方法,如药物微粉化技术、固体分散体技术、包合技术等,其中药物微粉化是一种快速有效的提高药物溶出度的方法。传统的药物微粉化有喷雾干燥法、冻干法、轴筒式干燥法、研磨法^[9]等,以上方法具有设备操作困难,粒径大且分布不均匀,静电效应,溶剂残留等缺点。

本实验采用美国 Applied Separations 公司研制的 Helix 超临界微粒制粒系统制备头孢呋辛酯微粒,通过单因素实验和正交试验优选制备工艺,采用粒度仪、扫描电镜、IR 和 DSC 对优选工艺的微粒进行表征,为制备头孢呋辛酯微粒提供一种新方法。

1 材 料

1.1 药品与试剂

头孢呋辛酯(纯度大于 98%,湖北威得利化学科技有限公司),乙醇(分析纯);蒸馏水(中国药科大学自制);CO₂(质量分数大于 99%,南京上元工

业气体厂)。

1.2 仪 器

Helix 超临界结晶制粒系统(美国 Applied Separations 公司);TYW-2 空气压缩泵(苏州市同一机电有限公司);MS2000 激光粒度仪(英国马尔文公司);BS124S 分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];FT/IR-4100 傅里叶变换红外光谱仪(日本 Jasco 公司);S-4800 高分辨场发射扫描电镜(日本日立公司);DSC 204 差示扫描量热仪(德国耐驰仪器制造有限公司)。

2 方法与结果

2.1 SAS 法制备头孢呋辛酯工艺流程

SAS 法制备微粒的工艺流程如图 1 所示,在检查整个系统的气密性后,启动结晶釜加热器将结晶釜加热到所需温度,由釜顶通入 CO₂ 并加压到预定压力,待温度和压力稳定后,打开釜底 CO₂ 出口阀,调节微调阀至所需体积流量,将头孢呋辛酯溶于乙醇中配置成所需质量浓度的溶液,由高压输液泵输入结晶釜内,此时含有乙醇的 CO₂ 经微调阀进入溶剂回收器,溶剂进行回收,CO₂ 通过转子流量计排出,待进液完毕后,洗脱 30 min,最后关闭 CO₂ 进口阀,打开放空阀,将釜内气体排空,打开结晶釜取出微粒,进行性能表征。

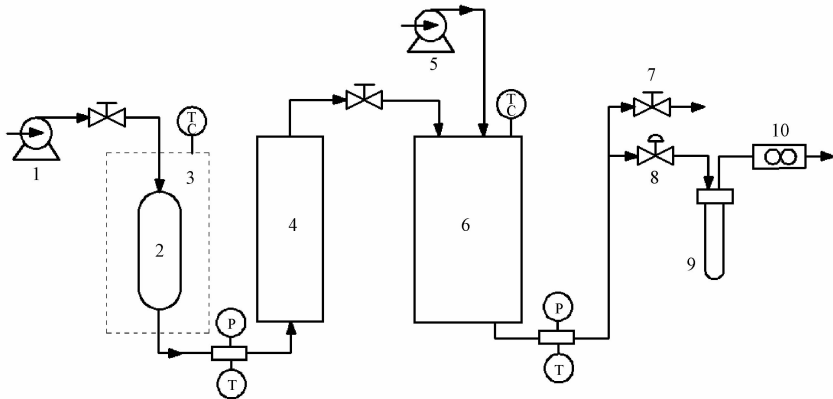


Figure 1 Process of SAS equipment

1: CO₂ pump;2: CO₂ storage;3: Water bath;4: Pre-expansion CO₂ storage;5: Liquid pump;6: Precipitator;7: Vent;8: Micrometering valve;9: Solvent recycle;10: Flow meter

2.2 单因素实验

2.2.1 结晶温度的影响 在结晶压力 10 MPa,头孢呋辛酯质量浓度 10 mg/mL,溶液体积流量 1 mL/min 条件下,考察了不同温度(35 ~ 55 ℃)对产品粒径的影响。结果显示,头孢呋辛酯的平均粒

径从 11.343 μm 减小至 7.316 μm。

2.2.2 结晶压力的影响 在结晶温度 55 ℃,头孢呋辛酯质量浓度 10 mg/mL,溶液体积流量 1 mL/min 条件下,考察了不同结晶压力(8 ~ 15 Mp)对产品粒径的影响,结果显示,头孢呋辛酯质量微粒的

粒径随着压力的升高先减小后增大。

2.2.3 头孢呋辛酯质量浓度的影响 在结晶温度 55 ℃, 结晶压力 10 MPa, 溶液体积流量 1 mL/min 条件下, 考察了不同头孢呋辛酯质量浓度(6 ~ 14 mg/mL)对产品粒径的影响。结果显示, 平均粒径随着头孢呋辛酯质量浓度的升高而增大。

2.2.4 溶液体积流量的影响 在结晶温度 55 ℃, 结晶压力 10 MPa, 头孢呋辛酯质量浓度 10 mg/mL 条件下, 考察了不同溶液体积流量(0.5 ~ 1.5 mL/min)对产品粒径的影响, 结果显示, 随着溶液体积流量的升高, 头孢呋辛酯的体积平均粒径变化不大。

2.3 正交试验

2.3.1 正交试验设计及结果 以乙醇为溶剂, 选择结晶压力(A)、结晶温度(B)、头孢呋辛酯质量浓度(C)3 个因素进行 $L_9(3^4)$ 正交试验, 其他工艺条件为 CO_2 排气体积流量为 3 L/min, 溶液体积流量为 1 mL/min, 以头孢呋辛酯的平均粒径为判断指标, 计算各因素对头孢呋辛酯体积平均粒径的影响, 所得的最佳工艺为: 结晶压力 10 MPa, 结晶温度 50 ℃, 头孢呋辛酯质量浓度 6 mg/mL。在最佳工艺下制得的微粒体积平均粒径为 6.729 μm 。

2.3.2 优选工艺验证 在建立极差分析的基础上, 对优选工艺进行验证试验, 3 组验证试验所得的平均粒径分别为 6.729、6.812、6.895 μm (RSD 为 1.2%), 结果表明由极差分析及方差分析得到的制备头孢呋辛酯微粒的优选工艺可靠。

Table 1 Variance analysis of orthogonal experiment results of cefuroxime axetil particles

Sources of variance	Sum of square of deviations	Freedom	F value	Significance
A	1.153	2	32.943	$P < 0.1$
B	0.052	2	1.486	
C	5.414	2	154.686	$P < 0.1$
D(error)	0.04	2		

$F_{0.1}(2,2) = 9.00, F_{0.05}(2,2) = 19.00$

2.4 优选工艺的微粒表征

2.4.1 粒径及形貌分析 采用激光粒度仪测量优选工艺下的头孢呋辛酯微粒及原料的扫描电镜图见图 2。由图可知 SAS 法制备的头孢呋辛酯微粒均为棒状, 且粒径明显小于原料。

2.4.2 IR 和 DSC 结果分析

由 IR 结果(图 3)可知, 经 SAS 法处理的头孢

呋辛酯化学结构未改变。头孢呋辛酯有 3 种晶型: α 晶型、 β 晶型和无定型, 其中 α 晶型不具有必要的生物可利用特性, 而 β 晶型和无定型都具有, 且无定型目前被公认为较好的可吸收性药物。

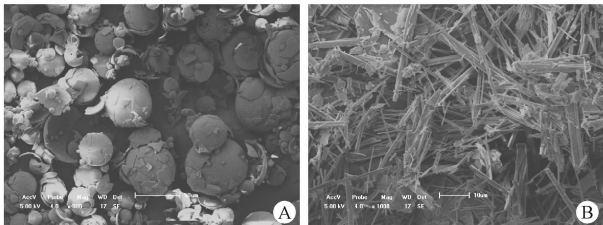


Figure 2 SEM of cefuroxime axetil ingredients (A) and cefuroxime axetil particles of the optimal process (B)

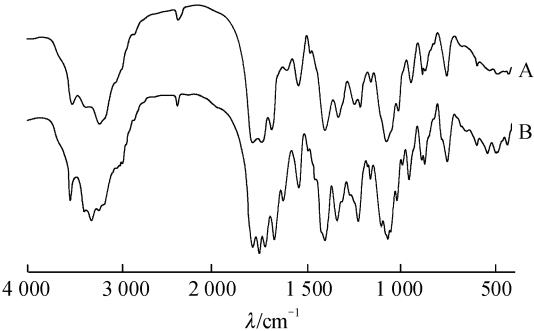


Figure 3 IR of cefuroxime axetil ingredients (A) and cefuroxime axetil particles of the optimal process (B)

DSC 结果(图 4)表明, 头孢呋辛酯原料有两个吸热峰, 分别为 83.7 ℃ 和 180.8 ℃, 表明原料为多晶型, 而经过 SAS 法处理后, 只剩一个吸热峰, 即 83.0 ℃, 表明经 SAS 法处理过的头孢呋辛酯为无定型^[10]。

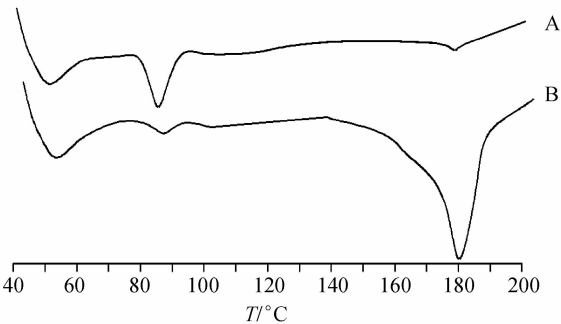


Figure 4 DSC of cefuroxime axetil ingredients (B) and cefuroxime axetil particles of the optimal process (A)

3 讨论

本实验以乙醇为溶剂, 采用超临界 CO_2 抗溶剂法制备头孢呋辛酯微粒, 在 CO_2 排气体积流量

为 3 L/min,溶液体积流量为 1 mL/min 的条件下,采用正交试验设计优化制备头孢呋辛酯微粒,得到的优选条件为结晶压力 10 MPa,结晶温度 50 ℃,头孢呋辛酯质量浓度 6 mg/mL,优选工艺得到的头孢呋辛酯微粒较小的体积平均粒径为 6.729 μm,电镜显示优选工艺的微粒粒径明显小于原料。利用 SAS 法可增加头孢呋辛酯在体内的溶解速度,改善了其在胃肠道内溶解和吸收差的缺点,提高了其生物利用度。IR 与 DSC 结果显示,经 SAS 法处理的头孢呋辛酯化学结构未改变,而晶型变为无定型。利用 SAS 法改变结晶条件可以获得相应的多晶型或无定型药物,制备不同晶型的药物可以改变药物的溶出性能。

在药物制剂中,药物微粉化是一重要步骤,药物经过微粉化可以与基质混合,制成所需的剂型,另外,药物微粉化还可以增加难溶性药物的溶解速率,提高其在体内的生物利用度。本实验为制备头孢呋辛酯微粒提供了一种新方法,实验证明超临界 CO₂ 抗溶剂法制备头孢呋辛酯微粒可行,对这一方法进行更深入的研究可为制备超细微粒提供依据,为制备新型口服制剂及气雾剂奠定了基础。

参 考 文 献

[1] Cai JY, Huang DC, Wang ZX, et al. The application of supercritical anti-solvent technology in the field of microparticulate powder [J]. *Pharmacy Today* (今日药学), 2011, **21**(12): 768 - 772.

[2] Liu Q, Zhu MH, Zu YG, et al. Comparative antioxidant activity of

nanoscale lignin prepared by a supercritical antisolvent (SAS) process with non-nanoscale lignin [J]. *Food Chem*, 2012, **135**(1): 63 - 67.

[3] Jin HY, Melinda H, Ram B G, et al. Preparation of thalidomide nano-flakes by supercritical antisolvent with enhanced mass transfer [J]. *Particuol*, 2012, **10**(1): 17 - 23.

[4] Huang J, Yan TX, Wang ZX, et al. Research on preparation of baicalein particles by supercritical CO₂ anti-solvent technology [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2013, **44**(8): 970 - 973.

[5] Montes A, Tenorio A, Gordillo MD, et al. Screening design of experiment applied to supercritical antisolvent precipitation of amoxicillin: exploring new miscible conditions [J]. *J Supercritical Fluids*, 2010, **51**(3): 399 - 403.

[6] Zordi ND, Kikic I, Moneghini M, et al. Piroxicam solid state studies after processing with SAS technique [J]. *J Supercritical Fluids*, 2010, **55**(1): 340 - 347.

[7] Zhang JL, Bai P. Research on synthesis of cefuroxime axetil [J]. *Hebei J Ind Sci Technol* (河北工业科技), 2006, **23**(6): 328 - 329.

[8] Wang JX, Zhang QX, Zhou Y, et al. Microfluidic synthesis of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles with size-dependent and enhanced dissolution rate [J]. *Chem Engineering J*, 2010, **162**(2): 844 - 851.

[9] Zhang JY, Shen ZG, Zhong J, et al. Preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles by controlled nanoprecipitation method without surfactants [J]. *Int J Pharm*, 2006, **323**(1/2): 153 - 160.

[10] Varshosaz J, Hassanzadeh F, Mahmoudzadeh M, et al. Preparation of cefuroxime axetil nanoparticles by rapid expansion of supercritical fluid technology [J]. *Powder Technol*, 2009, **189**(1): 97 - 102.

· 新 趋 势 ·

未来 5 年基因药品销售将大幅增加

IMS Health 预测,世界药品市场即将突破 1 万亿美元,未来 5 年基因药品所占比例将会从现在的 27% 增加至 36%,其中在新兴市场将高达 63%,在中国将从 14% 增至 17%,中国将超过日本成为仅次于美国的世界第二基因药品销售市场,美国、法国、德国、英国、意大利、西班牙、中国和日本等 8 国将占世界 2/3 份额。

目前,基因药品在欧洲市场占比超过 50%,其中在法国、德国和英国这一比例分别为 30%, 68%, 62%。

(法国《论坛报》网站)