

文章编号: (2005)06-0342-05

## 超临界流体技术在纳米药物制剂中的应用

周丽莉, 礼彤, 王立红, 王澜, 肖京力

(沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** **目的** 介绍超临界流体技术在纳米药物制剂中的应用。**方法** 查阅近10年的文献共30多篇, 对超临界流体制备超细微粒技术的特点及其在纳米药物制剂中的应用归纳总结, 进行综述。**结果与结论** 超临界流体制备超细微粒技术具有速度快, 产率高, 溶剂易彻底除去, 无污染等优点。不足之处是: 发展时间不长, 技术不完善, 生产成本低, 高压操作。

**关键词:** 药剂学; 超临界流体; 超细微粒; 药物制剂

**中图分类号:** R94      **文献标识码:** A

### 1 概述

超细微粒是介于宏观固体和微观分子原子之间的热力学上的亚稳态物质, 其粒径在1~100 nm, 因此也称其为“纳米粒子”。纳米级超细微粒的制备是当前材料科学研究的热点。纳米级超细微粒的生产方法有喷雾干燥、冷冻真空干燥、超微粉碎研磨、超声粉碎等。但是具有粒径分布范围大, 产品中有溶剂残留, 生产时间长或机械粉碎伤害等缺点。超临界流体制备超细微粒技术是近年来迅速发展的一种新技术, 由于该技术可以较准确地控制结晶过程, 生产出的超细微粒粒径小且粒度分布均匀, 发展前景看好。

近年来研究发现, 难溶性药物和生物大分子药物制成纳米级超细微粒后, 可以使溶解度增大, 附着性增强, 吸收率提高, 从而有效增强疗效, 因此“纳米药物”应运而生。采用超临界流体技术制备纳米药物方面的研究日益增多, 并取得了一系列研究成果。作者通过对文献的综述, 总结了超临界流体制备超细微粒技术的特点及在纳米药物制剂中的应用。

超临界流体制备超细微粒的方法可以分为以下几种: 超临界溶液快速膨胀法、超临界抗溶剂法、超临界流体反应法、超临界干燥法和超临界逆向结晶法。其中, 超临界流体反应法主要用于超临界水热合反应结晶超细金属氧化物粉末, 超临界干燥法主要用于制备气凝胶, 超临界逆向结晶法用于在多组分溶液中有选择地析出某一特定组分的结晶。作者将重点关注超临界溶液快速膨胀法与超临界抗溶剂法这两个研究比较深入、在药学领域应用较多并很有发展前景的方法。

### 2 超临界溶液快速膨胀法 (rapid expansion of supercritical solution, RESS)

#### 2.1 超临界溶液快速膨胀法原理

溶质的溶解度随超临界流体的密度变化而变化, 在高密度下溶解溶质, 低密度下析出溶质结晶。

**收稿日期:** 2005-08-30

**作者简介:** 周丽莉 (1956-), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 教授, 主要从事超临界流体技术在药学领域的应用, Tel. (024) 23986406, E-mail zhoulilisy@yahoo.com.cn.

首先用超临界流体萃取目的物形成超临界溶液,再使此溶液通过一特制的喷嘴快速膨胀,迅速降压,在极短的时间里使溶质组分溶解能力急剧下降,形成极高的过饱和度,从而形成大量的晶核,在高速喷出流体的机械扰动影响下可得到超细颗粒。超细颗粒的大小及粒度分布可以由核化作用进行控制。只要能形成超临界溶液的溶剂-溶质系统,就可以进行超临界溶液快速膨胀过程。

## 2.2 影响超临界溶液快速膨胀的因素

a. 喷嘴结构。影响该过程的最主要因素之一是喷嘴结构。喷嘴一般由长度 5 mm 以下、内径 20~60  $\mu\text{m}$  的不锈钢或白金毛细管制成。喷嘴的长径比会影响产物的粒子大小。一般认为,长径比大的毛细管喷嘴中仅形成微粒,而减小喷嘴长度及降低长径比会形成微球,且产物粒径随长径比减小而增大。如果超临界流体在进入喷嘴时接近其相边界或处于两相区,沉积发生在喷嘴尾部,粒子生长时间长,会形成分布均匀的微粒。

b. 溶质浓度。溶液浓度是影响该过程的重要因素。微粒的形状和粒径取决于膨胀过程中成核速率和微核生长速率,成核速率快,体系中以成核为主,微粒粒径小。微核生长速率快,体系中以微核生长为主,所得颗粒的粒径大,粒度分布宽。溶质浓度对超临界溶液快速膨胀过程的影响受溶质的溶解度等因素影响。对溶解度较大的物质,提高其在超临界流体中的浓度,会使过饱和度增大,成核速率增加,微粒粒径变小。这与经典的成核速率理论一致。但对于某些溶解度较小的物质,提高其在超临界流体中的浓度,反而可能出现微粒粒径变大的现象,这可能是由于某些物质存在一个因物系而异的极限浓度,超过这一浓度,微粒发生高度附聚现象而使微粒粒径变大,粒度分布变宽。因此,在超临界溶液快速膨胀过程中,要结合具体物系确定合适的溶质浓度。

c. 膨胀前后温度。有研究表明,膨胀前温度升高,粒子的体积增大。降低膨胀前温度,使溶液在喷嘴里的沉积推迟,可形成体积更小的微粒或纤维。膨胀后温度即沉积室温度会影响超临界溶液快速膨胀过程中喷嘴出口的自由射流状态,从喷嘴喷射出的流体从超音速迅速减速至亚音速再缓慢流动,其中夹带着粒子发生聚并现象。随着沉降室温度的升高,粒子湍动加剧频繁碰撞导致粒子粘附长大,使微粒直径增大。

d. 萃取器压力和温度。萃取器压力升高,使固体物的溶解度升高,膨胀时产生更大的过饱和度,此时的临界晶核尺寸减小,成核速率增大。萃取器温度升高,固体物溶解度减小,膨胀时饱和度变小,成核速率减小,因此沉析颗粒粒径变大。

此外溶质的性质,挟带剂的加入及膨胀后的压力等对超临界溶液快速膨胀过程也有影响,可见影响超临界溶液快速膨胀过程的因素很多,对于不同的物系同一因素的影响可能相差甚远,表明超临界溶液快速膨胀过程比较复杂,过程机理尚不够明确,有待进一步研究。

## 2.3 超临界溶液快速膨胀技术在药剂中的应用

为了提高某些难溶性药物和生物大分子药物的疗效,可将其制成超细颗粒。陈鸿雁<sup>[1]</sup>研究了灰黄霉素-CO<sub>2</sub>物系的超临界溶液快速膨胀过程,重点研究了萃取压力、萃取温度及喷嘴直径等对沉析微粒体积和晶型的影响。Chang 等<sup>[2]</sup>使用超临界乙烯制备了  $\beta$ -胡萝卜素超细微粒。陈兴权等<sup>[3,4]</sup>采用超临界溶液快速膨胀技术制备了  $\alpha$ -细辛醚和布洛芬的超细微粒。此外,文献还报道了用超临界

CO<sub>2</sub>制备十二烷醇内酰胺、大豆卵磷脂、洛伐他丁、水杨酸等多种物系超细微粒的研究。

在药物颗粒表面包上一层高分子聚合物膜,或将药物存放在聚合物微球内,则药物的释放可通过膜的渗透或微球的降解来控制,可制备缓释控释药物。Tom等<sup>[5]</sup>让溶有不同物质的超临界溶液分别通过2个喷嘴进行快速膨胀,将聚乳酸高分子包覆在药物上,从而获得包覆微粒。或者将聚乳酸制成生物可降解的聚合物微球,在聚合物微球中存放药物使其具有控释作用。Mishima等<sup>[6]</sup>采用类似方法,对类黄酮化合物也进行了包覆。

### 3 超临界抗溶剂法 (supercritical antisolvent, SAS)

#### 3.1 超临界抗溶剂法原理

超临界抗(反)溶剂法(supercritical antisolvent, SAS)也称气体抗(反)溶剂法(gas antisolvent, GAS)。原理是将要制成超细微粒的物质溶于或悬浮于一种有机溶剂中,然后将超临界流体抗溶剂加入到液相中,使其中的溶剂发生膨胀,与超临界流体抗溶剂组成混合溶剂,溶质在混合溶剂中溶解度骤降,形成过饱和,溶质固体微粒迅速析出沉淀,生成超细微粒。超临界抗溶剂法要求待制备超细微粒的物质不溶或微溶于超临界流体中,而超临界流体在溶剂中的溶解度要相当大。

#### 3.2 超临界抗溶剂过程影响因素

在超临界抗溶剂法中,决定结晶微粒及其粒度分布的因素有成核速率、结晶生长速率和建立过饱和比的速度等。若过饱和比小于1,溶质的实际浓度小于饱和浓度,不会有晶体生长。过饱和比大于1,但小于临界值时,可以产生晶核,也可以使晶体有所生长。当过饱和比超过临界值时,进入高过饱和区,发生突变成核。

超临界抗溶剂过程可通过调节超临界抗溶剂的流速、温度、压力及溶质浓度等因素控制结晶的形态、粒度和粒度分布。

a.抗溶剂加入速率。抗溶剂加入速率小,过饱和度比小,可以产生晶核并使晶体生长,微粒的粒径较大。抗溶剂加入速率大,过饱和比大,大量晶核瞬间析出,微粒的粒径小。如果停止加入抗溶剂,过饱和状态很快消失,结晶微粒不再生成。

b.溶质浓度。Reverchon等<sup>[7]</sup>研究表明,在钆、铈醋酸盐的超临界抗溶剂过程中,粒径及其分布随浓度的增加而增大,但对于卵磷脂和聚乳酸等物系,在溶质质量分数由1%提高到3%时,卵磷脂和聚乳酸粒子的体积均会减小。这可能是由于浓度的增加使传质路线向临界点靠近,因此在亚稳态聚合物浓相的生长时间短,使产生的粒子变小。

c.操作温度。Schmitt等<sup>[8]</sup>研究了CO<sub>2</sub>-醋酸甾醇-THF和乙烷-醋酸甾醇-THF体系。在保持压力、抗溶剂流速、喷射速度等条件相同的情况下,醋酸甾醇微粒的尺寸随温度的升高而增大。

d.操作压力。在以CO<sub>2</sub>为反溶剂的环氧树脂-丙酮体系中,低压形成更多的棒状物。这是因为压力降低,成核被推迟,形成更稳定的结构,在CO<sub>2</sub>-聚对苯二甲酸乙二酯(PET)-苯酚体系中,微粒的体积随压力的升高而减小,且粒径的分布变窄。研究者认为随着压力的升高成核速度加快,且充分的膨胀使产物不易聚集。

此外,操作方式、喷嘴结构、挟带剂的加入、膨胀程度及溶剂密度都会对超临界抗溶剂过程产生影响。超临界抗溶剂过程十分复杂,涉及到热力学、传质过程、喷气流体力学及晶核成形成动力学等,无法将颗粒的特性归结为独立的某一个原因造成的。深入的机理研究有待进行。

### 3.3 超临界抗溶剂技术在药剂方面的应用

Yeo 等<sup>[9]</sup>用超临界抗溶剂法制备具有生物活性的超细蛋白质粉末,即用超临界 CO<sub>2</sub> 通过超临界抗溶剂过程膨胀二甲基亚砷-胰岛素溶液,沉析制备的颗粒 90% 小于 4 μm, 10% 小于 1 μm。关怡心等<sup>[10]</sup>用超临界抗溶剂法制备柠檬酸超细颗粒,并考察了不同条件下超临界 CO<sub>2</sub> 对柠檬酸丙酮溶液溶解度及晶体粒径大小分布的影响。Kitamura 等<sup>[6]</sup>将抗菌素磺胺色唑溶于乙醇中,然后用超临界流体 CO<sub>2</sub> 脱溶析出超细微粒,并考察了加压与微粒析出间关系。蔡建国等<sup>[11]</sup>用超临界 CO<sub>2</sub> 通过超临界抗溶剂过程膨胀二甲基亚砷-胆红素,沉析的产品质量分数大于 90%。Magnan 等<sup>[6]</sup>采用超临界抗溶剂法成功地对卵磷脂进行了超细化,制备出了球形微粒为 1~40 μm 的非晶型卵磷脂微粒。孙君社等<sup>[12]</sup>通过超临界抗溶剂技术制备了磁性 SOD 脂质体,消除了传统脂质体制作过程中因表面张力引起的毛细孔塌陷、凝胶网破坏进而产生的颗粒聚集及稳定性差、靶向性差等缺点,定位率约 95%,磁响应性较好。

## 4 存在的问题与展望

运用超临界流体结晶技术制备超细微粒,尽管是近些年才发展起来的新技术,但已引起国内外学者的重视,但是,由于该技术是一项多学科交叉的新技术,不仅要研究有关超临界流体、超临界溶液的性质,而且高速流体力学、相平衡热力学的基础知识和数据也都要涉及。至于产品的形态、性质需要掌握固体物质的形态学、材料学、溶液结晶学、有关的分析测试技术以及粉体工程基础等知识。由于研究发展时间也不长,该技术尚不完善,主要问题有:生产成本较高,高压操作,对设备及操作要求高;高压下易分解或易降解的物质不宜采用此法等。随着相关学科的发展和该技术的进一步研究,超临界流体结晶技术必有更广阔的前景。

### 参考文献:

- [1] CHEN Hong-yan, CAI Jian-guo, DENG Xiu, *et al.* Fine gresceoful vin particles formation by rapid expansion of supercritical solutions [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering (化工学报)*, 2001, 52:56-60.
- [2] CHANG CJ, RANDOLPH AD. Solvent expansion and solute solubility predictions in Gas-Expanded liquids[J]. *AIChE J*, 1990, 36:939-942.
- [3] CHEN Xing-quan, ZHAO Tian-sheng, LI Yong-xin, *et al.* Study on preparation of  $\alpha$ -asarone fine particle via RESS [J]. *Journal of Chemical Engineering (化学工程)*, 2001, 29:12-14.
- [4] CHEN Xing-quan, YU Hui-Jie, Yu Wei, *et al.* Formation of fine I buprofen by rapid expansion of supercritical solution [J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志)*, 2002, 33: 227-228.
- [5] DEBENEDETTI PG, TOM JW, YEO SD, *et al.* Application of supercritical fluids for the production of sustained delivery devices[J]. *J Control Rel*, 1993, 24:27-44.

- [6] 朱自强. 超临界流体技术原理和应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [7] REVERCHON E. Supercritical antisolvent precipitation of micro-and nano-particles[J]. *J Supercritical Fluids*, 1999, 15:1-21.
- [8] SCHIMTT WJ, SALADA MC, SHOOK GG, *et al.* Finely-divided powders by carrier solution injection into a near or supercritical fluid[J]. *AIChE J*, 1995, 41:2476-2486.
- [9] YEO SD, LIM GB, DEBENEDETTI PG, *et al.* Formation of microparticulate protein. powders using a supercritical fluid antisolvent [J]. *Biotechn Bioeng*, 1993, 41:341-346.
- [10] GUAN Yi-xin, YAO Shan-jin, ZHU Zi-qiang. Preparation of citric acid microparticulate powders by gas-antisolvent recrystallization [J]. *Journal of Chemical Engineering of Chinese universities (高校化学工程学报)*, 1999, 13(6):523-527.
- [11] CAI jian-guo, YANG Zhong-wen, ZHOU Zhan-yun. Refining of bilirubin with supercritical carbon dioxide antisolvent recrystallization [J]. *Journal of East China University of science and Technology (华东理工大学学报)*, 1994, 20(3):317-321.
- [12] SUN Jun-she, WANG Pin-zhu, ZHANG Zhong-yi, *et al.* Method of producing targeting liposome with supercritical fluid technology and liposome surface morphology [J]. *Journal of China Agricultural University (中国农业大学学报)*, 2002, 7(4):95-99.

## Application of supercritical fluid technology in pharmaceutical processing

ZHOU Li-li, LI Tong, WANG Li-hong, WANG Lan, XIAO Jing-li

(*School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

**Abstract: Objective** To introduce the application of supercritical fluid technology in pharmaceutical processing. **Methods** By summarizing more than 30 articles during the last 10 years, the properties of producing fine particles by supercritical fluid and its application in producing nano pharmaceutical processing were reviewed. **Results and Conclusion** The technology has advantages of greatly velocity, high yield, residual solvent-free and less pollution. Its disadvantage is short development time, juvenility technology, high cost and high pressure operation.

**Key words:** pharmaceuticals; supercritical fluid; super-microparticle; medicine preparation

本篇责任编辑: 高明