

多形貌萘普生药物晶体生长的可视化研究

金康康, 程靖, 文利雄, 陈建峰

(北京化工大学纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室, 教育部超重力工程研究中心, 北京 100029)

摘要: 采用毛细显微摄像技术对反应结晶法制备多形貌萘普生药物的晶体生长进行了直观、实时的观察和研究. 实验考察了表面活性剂种类和浓度、药物浓度及反应温度对生成的萘普生结晶颗粒形貌和尺寸的影响, 并对颗粒的生长机理进行了讨论. 结果表明, 在表面活性剂 Tween-80, PVP, Karomic-90 或 CMC 的作用下, 可分别得到针状、球状、蝴蝶状及棒状萘普生晶体, 药物浓度、表面活性剂浓度及反应温度对萘普生晶体的尺寸均有显著的影响.

关键词: 萘普生; 表面活性剂; 晶体生长; 可视化

中图分类号: TQ465.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-606X(2007)06-1249-05

1 前言

萘普生(Naproxen)是一种广泛使用的芳基丙酸类抗炎、解热、镇痛药^[1], 化学名称为(+)-2-(6-甲氧基-2-萘基)丙酸, 分子式为 $C_{14}H_{14}O_3$, 易溶于乙醇、氯仿、乙醚, 在水中几乎不溶, 由于分子结构中羧基的存在使其呈弱酸性. 萘普生在欧美国家具有较好的市场基础, 但在国内解热镇痛药市场上占有率很低, 人们并没有充分认识其价值. 近年来, 随着越来越多的人研究关注萘普生, 其在我国的市场占有率已开始上升.

药物研究中重要的一项就是对药物颗粒形貌的研究. 颗粒形貌与物性之间存在密切关系, 对药物的许多性质会产生影响, 如流动性、溶解吸收度、表面润湿性、生物利用度等. 为此人们对药物颗粒形貌的控制产生了极大兴趣^[2-4]. Rasenack 等^[3]通过溶剂交换法制备了不同外形的布洛芬结晶颗粒, 发现其溶出速率、晶形、压片性能、流动性、接触角等性质均有不同. Gordon 等^[5]采用球形结晶技术制备了萘普生药物颗粒, 得到粒径为 200 μm 的团状萘普生颗粒, 并证明其具有较好的流动性与可压性. 这些性质的研究将对药物的后期生产及其在人体内的溶解吸收产生重要作用. 本实验采用化学反应结晶法, 通过控制反应条件控制萘普生形貌, 该方法多用于无机材料的制备、颗粒形貌和尺寸的控制^[6-8].

本工作采用先进的毛细显微摄像技术^[9-12], 对反应结晶法制备多形貌萘普生药物晶体进行了直观、实时的观察和研究. 通过在微毛细管中分别注入油相和水相并改变各相中的成分和浓度, 在显微镜下可视化研究生成的萘普生晶体, 从而考察表面活性剂种类和浓度、药物浓度及反应温度等对萘普生结晶的影响.

2 实验

2.1 试剂和仪器

萘普生, 纯度 99.6%, 浙江仙居车头制药厂; 氢氧化钠, 分析纯, 北京化学试剂公司; 盐酸, 分析纯, 北京化工厂; 正十六烷, 分析纯, 德国; Tween-80, 分析纯, 北京化学试剂公司; Span-80, 分析纯, 天津福晨化学试剂厂; 聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinylpyrrolidone, PVP, K30), 分析纯, 北京化学试剂公司; 羧甲基纤维素钠(Carboxy Methylcellulose, CMC), 分析纯, 北京化学试剂公司; Karomic-90, 分析纯, 北京纪雅化工有限公司.

Olympus IX51 倒置光学显微镜, 日本 Narishige PB-7 微拉伸器, 日本 IM-300 微注射器, 日本 JVC 监视器和录像机, 毛细管 1(1.5~1.8 mm i.d., 长 100 mm, 美国 Corning), 毛细管 2(0.6 mm i.d., 长 78 mm, 美国 Drummond Scientific), 德国 Rhbasic1 磁力搅拌器, 图像分析软件(中国大恒有限公司北京图像视觉分公司).

2.2 实验设计

实验在倒置显微镜下完成, 显微镜通过摄像头连接到监视器上, 再经由录像机连接到计算机上, 从而对实验进行实时监控, 实验装置见图 1. 通过微注射器系统, 用微吸液管借助氮气向微毛细管内注射水相. 微毛细管内表面具有亲水性, 充入油相之前需用硅烷偶联剂在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下对其进行表面处理, 使其变为亲油性^[12]. 其中, 微毛细管(100 μm i.d., 精度 $\pm 10 \mu\text{m}$)由微拉伸器拉伸毛细管 1 得到, 微吸液管(10 μm i.d., 精度 $\pm 5 \mu\text{m}$)由毛细管 2 拉伸得到.

2.3 实验方法

本实验采用酸碱反应结晶法, 反应物为萘普生溶液

收稿日期: 2007-02-09, 修回日期: 2007-04-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 20506001, 20325621); 教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目(编号: NCET-04-0123); 北京市教委基金资助项目(编号: JD100100403)

作者简介: 金康康(1980-), 女, 河北省沙河市人, 硕士研究生, 化学工艺专业; 文利雄, 通讯联系人, E-mail: wenlx@mail.buct.edu.cn.

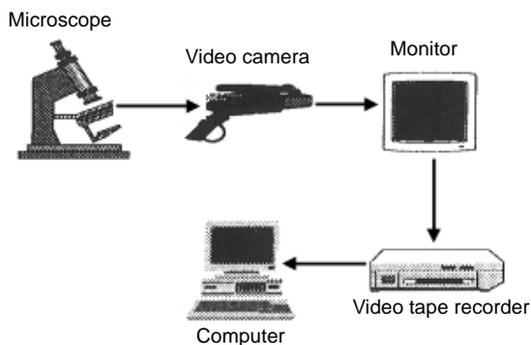


图1 实验装置示意图

Fig.1 Schematic diagram of experimental setup

(W_1)和 1 mol/L 的盐酸溶液(W_2). 在 0.5 mol/L 的 NaOH 溶液中加入一定浓度的表面活性剂, 并将适量的萘普生原料药缓慢加入其中, 溶解后即可获得所需的萘普生溶液 W_1 . 通过微注射器向微毛细管的油相(正十六烷)中注入 W_1 , 形成反相乳液 W_1/O ; 再注入 W_2 , 形成另一反相乳液液滴 W_2/O . 反相乳液液滴形成微反应器, 两液滴反应即析出萘普生晶体, 如图 2 所示. 为使形成的反相乳液液滴保持稳定, 在油相正十六烷中加入 0.01 mol/L 的表面活性剂 Span-80. 用显微镜观察析出的晶体, 录像机记录反应全过程, 并通过电脑和图像分析软件采集图片和分析晶体形貌.

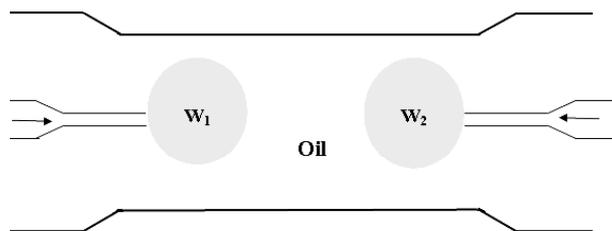


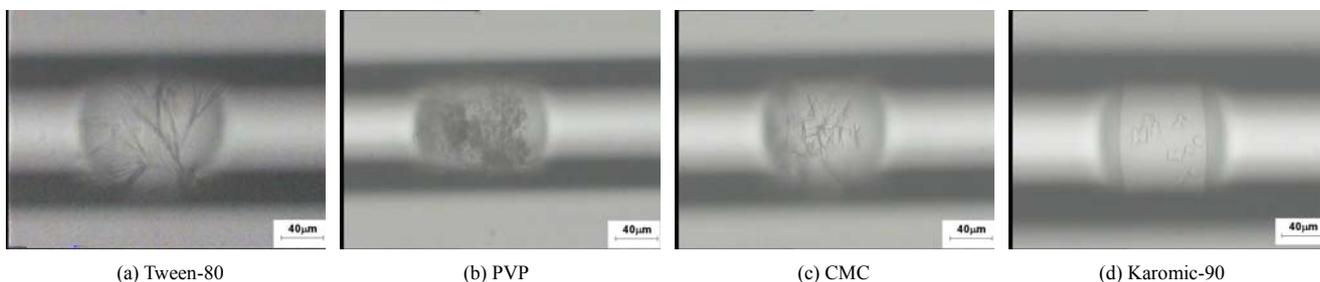
图2 微毛细管中制备反相乳液示意图

Fig.2 Schematic diagram of preparation of reverse emulsions in microcapillary

3 结果与讨论

3.1 表面活性剂对萘普生结晶形貌的影响

配制的萘普生 NaOH 溶液中分别加入一定量的表面活性剂 Tween-80, PVP, CMC 或 Karomic-90 后, 在微毛细管中与盐酸溶液反应即可析出晶体, 在显微镜下观察其形貌分别为针状、球状、棒状或蝴蝶状晶体, 见图 3. 由此可见, 不同表面活性剂对萘普生晶体形貌的影响不同. 引入的表面活性剂分子与萘普生药物分子的某些晶面作用, 达到对作用晶面的抑制和促使未作用晶面生长的目的, 从而获得确定方向生长的晶体材料, 得到不同形貌的颗粒.



(a) Tween-80

(b) PVP

(c) CMC

(d) Karomic-90

图3 不同表面活性剂作用下萘普生晶体照片

Fig.3 Microscopic photos of naproxen particles with different surfactants

图 4 描述了在 Tween-80(6.0%, ω)作用下萘普生晶体析出全过程. 首先在毛细管中打入一滴配制好的萘普生 NaOH 液滴[图 4(a)], 再打入一滴 HCl 溶液[图 4(b)], 二者随即发生酸碱中和反应, 药物晶体析出, 见图 4(c)中的大量黑点, 随时间延长晶体逐步长大成形, 20 s 时形成类似针状[图 4(d)], 随着时间的推移, 黑点越来越少, 30 s 时形成更大的针状晶体[图 4(e)], 60 s 时黑点消失, 萘普生晶体长成, 如图 4(f), 此后不再变化. 其他表面活性剂作用下的萘普生晶体的生长过程大致相同.

3.2 表面活性剂浓度对萘普生结晶的影响

在 0.5 mol/L NaOH 溶液中加入一定量表面活性剂,

再加入萘普生配成 0.35 mol/L 萘普生溶液, 与 1 mol/L 的 HCl 溶液一起注入微毛细管中反应. 改变其中表面活性剂浓度, 观察晶体结晶过程. 结晶时间见表 1, 其中 t_1 为晶体开始生长时间, t_2 为晶体长成时间.

药物浓度固定不变时, 除 Tween-80 外, 其他表面活性剂浓度增大, 开始析出晶体的时间缩短, 晶体长成的时间相应变长. Tween-80 浓度增大时, 晶体生长速度反而减慢, 这主要是由于 Tween-80 本身是一种粘度很大的液体, 浓度升高抑制晶体生长速度, 导致晶体开始生长的时间变长.

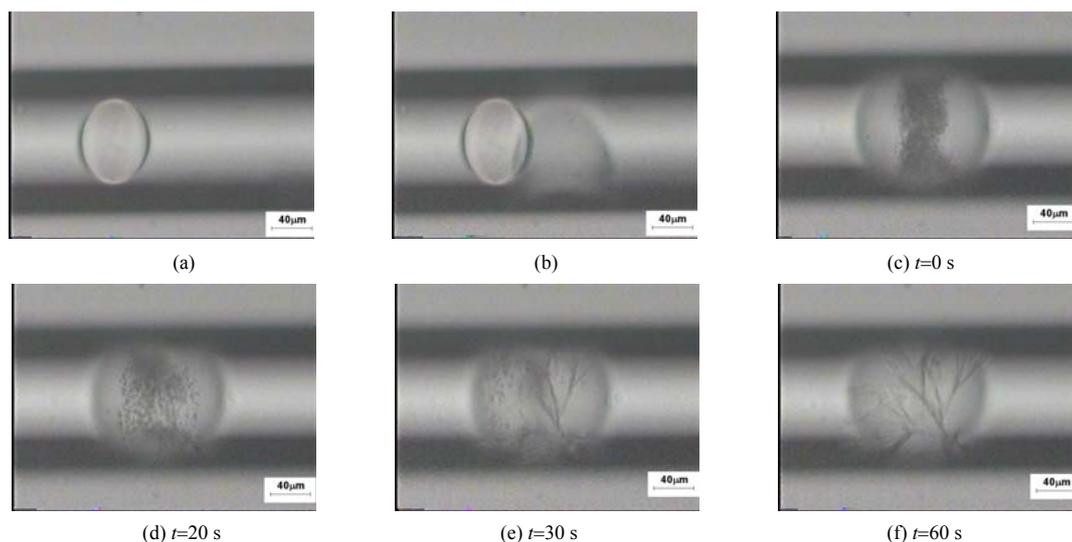
图 4 Tween-80 (6.0%, ω)存在下萘普生晶体的生长过程Fig.4 Crystallization process of naproxen particles in the presence of Tween-80 (6.0%, ω)

表 1 不同表面活性剂作用下萘普生结晶时间

Table 1 Crystallization time of naproxen in the presence of different surfactants

Surfactant content (% , ω)	t_1 (s)	t_2 (s)
Tween-80	0.1	8
	4.0	10
	8.0	25
PVP	0.5	8
	1.0	3
	1.5	1
CMC	0.01	3
	0.1	3
	1.0	2
Karomic-90	0.01	5
	0.1	3
	1.0	2

Note: t_1 and t_2 are starting and finish time of naproxen crystallization.

3.3 药物浓度对萘普生结晶的影响

为了考察药物浓度对萘普生结晶的影响, 固定添加的表面活性剂浓度不变, 改变萘普生溶液浓度, 观察晶体生长情况. 实验表明, 随着药物浓度增大, 晶体析出速度明显加快. 药物浓度增大, 晶核数量增多, 有利于药物晶体析出. 表 2 给出了 Tween-80 质量浓度为 6.0% 时, 不同浓度萘普生结晶时间的比较. 其他几种表面活性剂存在时的晶体生长情况均与 Tween-80 存在时类似.

表 2 Tween-80 (6.0%, ω) 存在下不同浓度萘普生结晶时间Table 2 Crystallization time of naproxen with different concentrations in Tween-80 (6.0%, ω)

Naproxen concentration (mol/L)	t_1 (s)	t_2 (s)
0.15	40	95
0.35	20	70
0.50	15	60

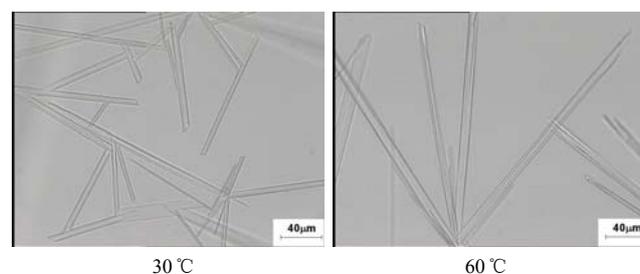
3.4 反应温度对萘普生结晶的影响

温度是影响萘普生结晶的一个重要因素, 不同实验温度时将萘普生 NaOH 溶液(0.04 mol/L)滴于载玻片上,

再滴入 HCl 溶液(0.08 mol/L), 液滴混浊即析出晶体, 在显微镜下观察其形貌. 对于 4 种不同的表面活性剂, 温度的影响各不相同.

3.4.1 Tween-80

在较低的 Tween-80 浓度下, 萘普生不能长成规则的形状. 实验表明, 当 Tween-80 浓度达到 6.0%(ω)时, 萘普生才能够长成规则的针状晶体. 可见, 只有当表面活性剂达到一定浓度时, 才能够对萘普生的结晶起作用. 此时, 随着温度的升高晶体形状没有发生较大的变化, 长度略有增加, 见图 5.

图 5 Tween-80(6.0%, ω)作用下萘普生在 30 和 60 °C 时的结晶形貌Fig.5 Crystallization morphologies of naproxen particles in the presence of Tween-80 (6.0%, ω) at 30 and 60 °C

3.4.2 PVP

PVP 浓度、温度不同时萘普生晶体生长的形状有很大不同. 低浓度时(0.01%, ω)晶体呈棒状[图 6(a)]; 而当质量浓度达到 1.0%时, 在 5 °C 时可得到球状晶体[图 6(b)]; 15 °C 下可得到花瓣状晶体[图 6(c)]. 随着温度升高, 晶体容易粘连, 当温度达到 60 °C 时, 晶体就会粘连成锁链状[图 6(d)].

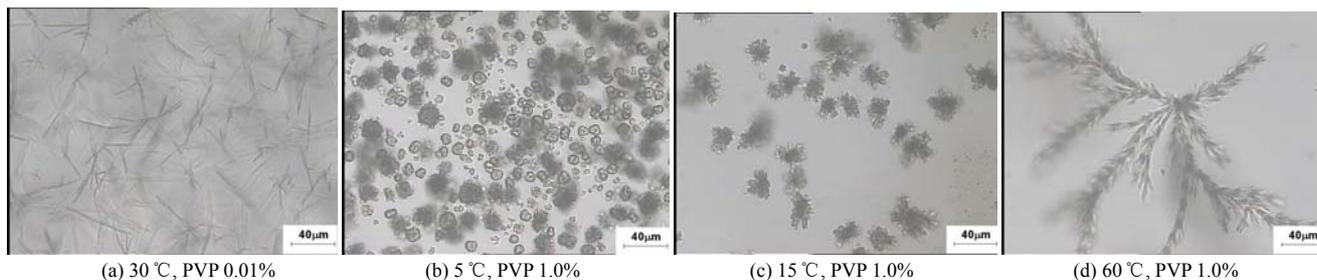


图6 PVP作用下萘普生的结晶形貌

Fig. 6 Crystallization morphologies of naproxen particles in the presence of PVP

3.4.3 CMC

在 CMC 存在下, 随着温度升高, 生成的萘普生晶体尺寸呈现增大趋势, 由低温时(5 °C)的 10 μm 左右[图 7(a)]长到高温时(45 °C)的 50 μm 左右[图 7(b)], 形状均为规则的棒状; 温度不变时, 表面活性剂浓度增大, 生成的晶体也变大. 对于 CMC, 浓度和温度的增大均有利于晶体长大, 但温度不宜过高(不宜超过 45 °C), 当温度达到 60 °C 时, 得到的晶体形貌不规则.

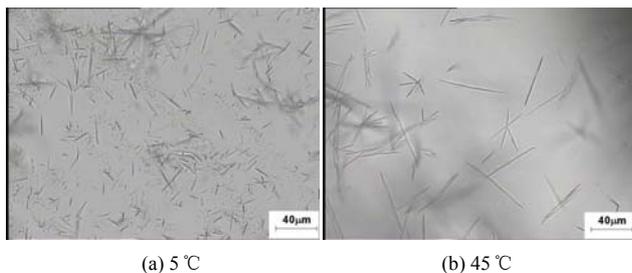


图7 CMC 存在下萘普生在 5 和 45 °C 的结晶形貌

Fig. 7 Crystallization morphologies of naproxen particles in the presence of CMC at 5 and 45 °C

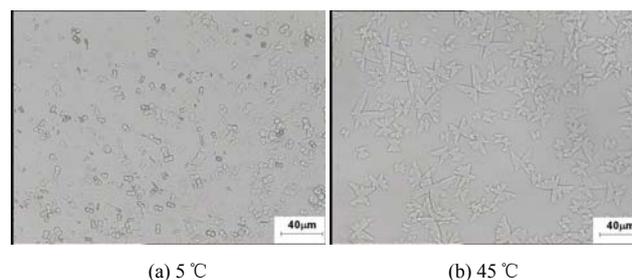
3.4.4 Karomic-90

Karomic-90 浓度较低时(0.01%, ω), 温度升高有利于萘普生晶体成形; 当 Karomic-90 浓度达到 1.0% 时, 即使温度很低晶体也能成形. 温度决定着萘普生的尺寸, 温度由 5 °C 上升到 60 °C, 蝴蝶状晶体也由 10 μm×5 μm[图 8(a)]生长到 30 μm×20 μm[图 8(b)]. 由于萘普生的溶解度随着温度的降低而减小, 所以低温有利于形成较高的过饱和度, 从而形成尺寸较小的晶体.

3.5 不同萘普生颗粒形貌的生长机理推测

不同形貌颗粒的生长机理研究至今未取得令人满意的结果. 一般认为^[13], 在颗粒的生长过程中, 颗粒的形貌除与其晶型结构有关外, 还与反应体系的浓度、温度、溶液的 pH 值等有关; 另外, 颗粒还可选择性地吸附液相中的简单离子、络离子及有机化合物分子, 由于不同晶面上原子分布不均匀, 导致不同晶面上被吸附物的种类和数量均有所不同. Hussain 等^[14]研究了溶剂在

分

图8 Karomic-90(1.0%, ω)存在下萘普生在 5 和 45 °C 的结晶形貌Fig. 8 Crystallization morphologies of naproxen particles in the presence of Karomic-90 (1.0%, ω) at 5 and 45 °C

子晶体生长过程中对晶体不同晶面的影响, 发现溶剂(水)对特殊的晶面有很强的粘附作用, 可以减慢该晶面的生长. 与主体系统尺寸大小相近的添加剂(如表面活性剂、蛋白质、高聚物)的作用可分为两种: 一是阻滞作用(Blocking effect), 即添加剂分子吸附在表面, 阻碍结晶基元分子进入晶格; 另一种是扰乱作用(Disrupting effect), 即添加剂分子进入固态晶格, 打断分子键链. 以上两种情形都可引起表面能的变化. 在本实验中, 影响萘普生颗粒形貌的主要因素是表面活性剂, 产生多形貌结构可能是表面活性剂在萘普生不同晶面上的吸附使各晶面表面能有所不同. 晶面表面能降低, 生长受到抑制; 晶面表面能增加, 生长则得到激发, 从而得到不同形貌的颗粒. 但晶体颗粒的生长是一个极其复杂的过程, 上述各种因素的具体影响过程目前尚不清楚, 有待进一步研究.

表面活性剂 PVP 存在下萘普生长成球状颗粒的生长机理可能如图 9 所示. 在加入盐酸溶液的瞬间, 溶液中生成大量晶核, 进一步生长为小晶体, 小晶体表面吸附一定量的表面活性剂, 表面活性剂产生的空间排斥作用不足以使生成的小晶体形成单分散的悬浊液, 因此小晶体迅速聚集, 形成较大的不规则花瓣状聚集体. 小晶体越聚越多, 最终聚集成排列规整的球状晶体.

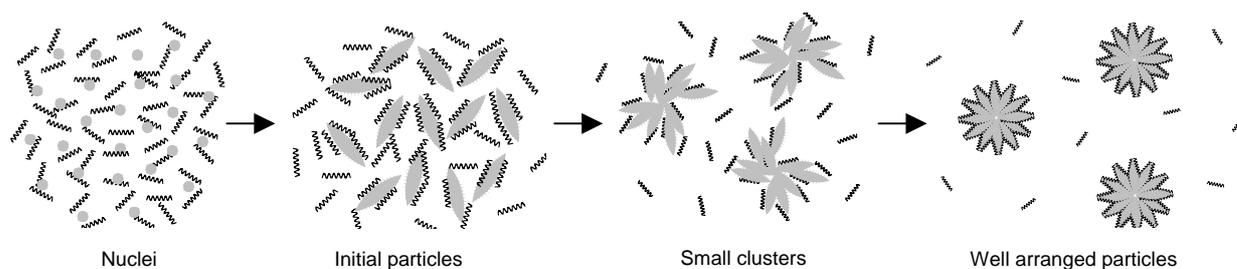


图9 PVP存在下萘普生结晶示意图

Fig.9 Schematic diagram of naproxen particles crystallization in the presence of PVP

4 结论

(1) 表面活性剂对萘普生的结晶形貌起着显著的作用,在不同的表面活性剂影响下,萘普生可以生成不同形貌的晶体.在 Tween-80, PVP, CMC, Karomic-90 存在下,可分别得到针状、球状、棒状和蝴蝶状萘普生晶体.产生多形貌结构的原因可能是由于表面活性剂在萘普生不同晶面上的吸附使各晶面表面能有所不同,导致晶面生长受到抑制或激发,从而得到不同形貌的颗粒.

(2) 表面活性剂及药物的浓度也影响萘普生晶体的生长.一般情况下,表面活性剂浓度升高,药物晶体析出的速度加快.药物浓度越高,形成的晶体颗粒也越大.

(3) 温度对萘普生晶体生长也有明显的影响.温度高,形成的晶体颗粒较大,而低温更有利于析出粒径较小的晶体.

参考文献:

- [1] 王汝龙,原正平.化工产品手册:药物[M].北京:化学工业出版社,1999.420-421.
- [2] Pozarnsky G A, Matijević E. Preparation of Monodisperse Colloids of Biologically Active Compounds: I. Naproxen [J]. J. Colloid Interface Sci., 1997, 125(1): 47-52.
- [3] Rasenack N, Müller B W. Ibuprofen Crystals with Optimized Properties [J]. Int. J. Pharm., 2002, 245(1): 9-24.
- [4] Tomasko D L, Timko M T. Tailoring of Specific Interactions to Modify the Morphology of Naproxen [J]. J. Cryst. Growth, 1999, 205(1/2): 233-243.
- [5] Gordon M S, Chowhan Z T. Manipulation of Naproxen Particle Morphology via the Spherical Crystallization Technique to Achieve a Directly Compressible Raw Material [J]. Drug Dev. Ind. Pharm., 1990, 16(8): 1279-1290.
- [6] 陈建峰,周绪美,郑冲.超微颗粒的制备方法[P].中国专利:95105344.2,1995-05-26.
- [7] Chen J F, Shen Z G, Liu F T, et al. Preparation and Properties of Barium Titanate Nanopowder by Conventional and High-gravity Reactive Precipitation Methods [J]. Scripta Mater., 2003, 49(6): 509-514.
- [8] Hardikar V V, Matijević E. Influence of Ionic and Nonionic Dextrans on the Formation of Calcium Hydroxide and Calcium Carbonate Particles [J]. Colloid Surf. A, 2001, 186(1/2): 23-31.
- [9] Wen L X, Papadopoulos K D. Effects of Osmotic Pressure on Water Transport in $W_1/O/W_2$ Emulsions [J]. J. Colloid Interface Sci., 2001, 235(2): 398-404.
- [10] Wen L X, Papadopoulos K D. Visualization of Water Transport in $W_1/O/W_2$ Emulsions [J]. Colloid Surf. A, 2000, 174(1/2): 159-167.
- [11] Wen L X, Papadopoulos K D. Effects of Surfactants on Water Transport in $W_1/O/W_2$ Emulsions [J]. Langmuir, 2000, 16(20): 7612-7617.
- [12] Cheng J, Chen J F, Zhao M, et al. Transport of Ions through the Oil Phase of $W_1/O/W_2$ Double Emulsions [J]. J. Colloid Interface Sci., 2006, 305(1): 175-182.
- [13] Keating C D, Kovalesko K L, Natan M J. Controllable Synthesis of Metal Nanoparticles [J]. J. Phys. Chem., 1998, 102: 9404-9408.
- [14] Hussain M, Anwar J. The Riddle of Resorcinol Crystal Growth Revisited: Molecular Dynamics Simulations of α -Resorcinol Crystal-Water Interface [J]. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121: 8583-8591.

Visual Study on the Formation of Naproxen Particles with Different Morphologies

JIN Kang-kang, CHENG Jing, WEN Li-xiong, CHEN Jian-feng

(Key Lab for Nanomaterials, Ministry of Education, Research Center of the Ministry of Education for High Gravity Engineering and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: A new technology was proposed to visually study the crystallization morphologies of naproxen particles synthesized by reaction-precipitation. The effects of surfactant type and concentration, naproxen concentration and reacting temperature on the morphology and size of the synthesized naproxen particles were investigated, and the growth mechanism of particles was discussed briefly. It was found that needle-like, spherical, butterfly-like and rod-like crystals of naproxen particles could be obtained respectively in the presence of Tween-80, PVP, Karomic-90 or CMC. Naproxen concentration, surfactant concentration and reacting temperature could also influence the particle size significantly.

Key words: naproxen; surfactant; crystallization; visualization