

· 药剂学 ·

超临界流体沉积技术在药剂学中的应用

王秀冬, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要 目的:综述近年来超临界流体沉积技术在药剂学中的研究进展,特别是在给药系统方面的应用特点,为国内药剂学利用超临界流体技术的研究提供参考。**方法:**根据国内外文献,较全面地介绍了超临界流体的特征、溶解性质、超临界流体沉积技术及其在药剂学中的应用,特别是国外的研究情况。**结果与结论:**超临界流体技术在药剂学领域有较好的应用前景。

关键词 超临界流体技术;药剂学

中图分类号:R94 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2003)04-0195-03

自 1822 年 Cagniard 发现流体的超临界现象以来,人们对其性质的认识越来越深入,近年来应用超临界流体 (supercritical fluid, SCF) 的新兴技术有超临界流体萃取、超临界流体中的化学反应、超临界流体沉积技术等。在药剂学中应用超临界流体沉积技术制备的药物微粒小且粒径分布均匀。本文就超临界流体的特性及其沉积技术在药剂学中的应用加以综述。

1 超临界流体的特性

当一种流体的温度和压力同时比其临界温度 (critical temperature, T_c) 和临界压力 (critical pressure, P_c) 高时就称为超临界流体 (SCF)。在临界温度和临界压力时流体的液相和气相变得不能区分,该点称为临界点。SCF 与其他流体的物理性质比较见表 1。

表 1 SCF 与其他流体的传递性质比较

物 性	气 体 (常温,常压)	SCF (T_c, P_c)	液 体 (常温,常压)
密度 (g/cm^3)	0.000 6 ~ 0.002	0.2 ~ 0.5	0.6 ~ 1.6
粘度 ($mPa \cdot s$)	0.01 ~ 0.03	0.01 ~ 0.03	0.2 ~ 3.0
自扩散系数 (cm^2/S)	0.1 ~ 0.4	0.7×10^{-2}	$(0.2 \sim 2) \times 10^{-5}$

从中可以看出,超临界流体具有类似液体的密度、类似气体的粘度和扩散性。另外,超临界流体的表面张力远远低于液体,在超临界区,随着温度或压力的很小的变化,这些性质可呈现出很大的变化,其特殊的物理性质使超临界流体成为一种优良的溶剂和抗溶剂,用于溶解和分离物质。

常用的超临界流体包括乙烯、二氧化碳、一氧化氮、丙烯、丙烷、氨、正戊烷、乙醇和水,临界温度依次

升高。当应用二氧化碳作超临界流体时简称 SC- CO_2 。超临界流体类似液体的密度为其提供了类似液体的溶解性,类似气体的粘度和扩散性使其具有很好的混合性。SC- CO_2 具有类似烃类的偶极性,而其极化性比氟碳溶剂低;非极性溶质在 SC- CO_2 中更易溶解,而极性溶质在其中难溶或不溶。

在 SCF 中可使用携带剂来提高溶质的溶解度。携带剂可以调整萃取相的极性以利于提取溶质,因而提高了增强因子(一种溶解能力的尺度)。常用的携带剂有甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮等小分子化合物。

2 SCF 沉积技术的原理和方法

SCF 沉积技术是将 SCF 作为溶剂或抗溶剂以析出固体溶质的方法。常用的有超临界溶液快速膨胀法 (rapid expansion of supercritical solutions, RESS), 气体抗溶剂重结晶法 (gas antisolution recrystallization, GAS), 溶剂雾化超临界萃取法 (aerosolized supercritical extraction of solvent, ASES) 等。其工作示意图分别如下:

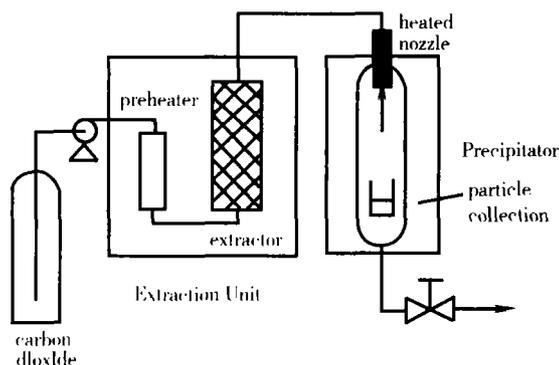


Fig 1 Schematic representation of the RESS

2.1 RESS 法 典型的 RESS 装置(图 1)含有一个

作者简介:王秀冬(1966-),女(汉族),博士研究生

CO₂ 气体源、一个提取装置和一个膨胀室。将溶质放在提取装置中,压缩的预热超临界流体通过这一装置,将溶质溶解,超临界溶液经毛细管或激光打孔的喷嘴进入膨胀室。

RESS 法是将 SCF 作为溶剂,药物直接溶解在 SCF 中,然后该超临界溶液通过一特制的喷嘴快速雾化膨胀入膨胀室,膨胀室的压力一般同大气压,在膨胀室超临界流体迅速减压形成气体,药物微粒沉淀出来。RESS 法于 1986 年在美国申请专利^[1],自此以后被应用于制备无机物薄膜和微细的陶瓷粉末,在药剂方面,被用于制备聚合物薄膜、聚合物纤维和微球。RESS 法可产生几微米到几百微米的微粒,没有污染,萃取釜的温度、压力,预膨胀的温度、压力,膨胀室的温度、压力,喷嘴的几何形状可影响沉淀出的药物形态和颗粒大小。RESS 法的主要限制条件是许多药物在 SCF 中的溶解度低,因而需要大量的 SCF,微粒的产量低,不能连续生产。加入携带剂可大大减少 SCF 的用量。

2.2 GAS 法 典型的 GAS 装置(图 2)含有一个 CO₂ 气体源、一个溶液池和一个沉淀室。它是将 SC-CO₂ 作为抗溶剂加入到含有药物或含有药物与载体的有机溶剂中,由于 SCF 的加入,有机溶剂膨胀,其溶解性质改变,药物或药物与载体沉淀出来。GAS 法是 SC-CO₂ 扩散入有机溶液中的单向传质,抗溶剂的加入速率、沉淀室的温度、压力、溶质的浓度决定微粒的最终大小。

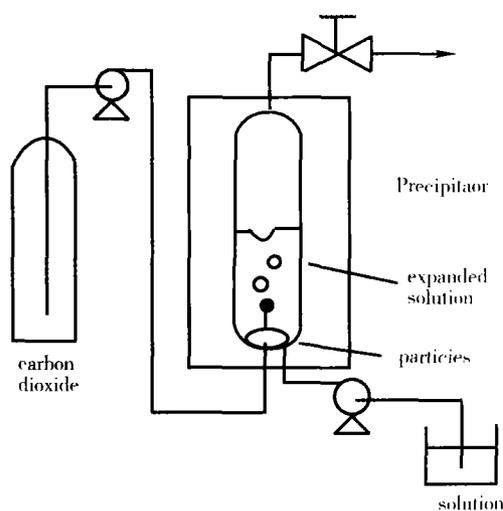


Fig 2 Schematic representation of the GAS

2.3 ASES 法 典型的 ASES 装置(图 3)也含有一个 CO₂ 气体源、一个溶液池和一个沉淀室。它是将有机溶液喷入过量的 SC-CO₂ 中,极大表面积的雾化液滴与过量的 SC-CO₂ 紧密接触,使得传质朝两

个方向进行,有机溶媒扩散入 SC-CO₂ 和 SC-CO₂ 扩散入有机溶媒,这两种扩散的速率都很快,导致更为快速的成核,形成更小的微粒^[2]。工作压力、工作温度、液滴的大小、溶质的浓度、液滴和抗溶剂之间的传质速率决定微粒的大小和形态,而液滴的大小决定于喷嘴的结构、喷雾速率、液滴和抗溶剂的物理性质。

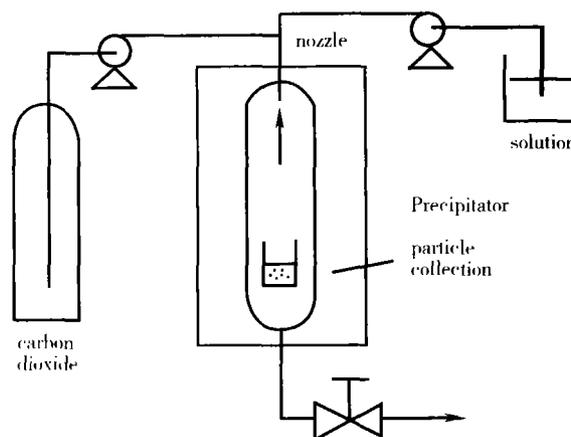


Fig 3 Schematic representation of the ASES

应用 SCF 沉积技术可生产出颗粒很小且粒径分布均匀的微粒;不用或使用少量的有机溶剂,制得微粒的有机溶剂残余量少(<5ppm);SCF、有机溶剂可循环利用,经济且有利于环保;该技术制备微粒可一步完成,工艺简单;没有微生物污染;目前药剂中最常用的流体是二氧化碳,它的临界温度低($T_c = 31^\circ\text{C}$),操作条件温和,适合加工热敏性药物,成本低、安全无毒、不易燃,在室温下的液化压力仅为 4~6MPa,便于储存和运输。

与 RESS 法相比,抗溶剂法可灵活的选择溶剂,因此,制备微粒时更为常用的是 GAS 法及 ASES 法。

3 SCF 沉积技术在药剂学中的应用

3.1 药物的微粉化 Loth 等比较了用气流粉碎、SC-CO₂ 和 SC-CHF₃ 制备的非那西汀粉末,发现用 SCF 制备的粉末是网络状的,具有较大的表面积,而气流粉碎得到的粉末是紧密的,近似球形^[3]。

Bala 等^[4]发明了几种用 SCF 沉淀微粉的技术,一种是用 GAS 法沉淀溶解在 DMSO 中的异丁苯丙酸,在 40℃ 通过调整不同操作过程的压力和 SC-CO₂ 的流速,制得异丁苯丙酸微粉。另一种是应用 ASES 法,使用特殊的同轴喷嘴,溶解有溶质的有机溶剂从中间的腔喷出,SCF 从外腔喷出,在外腔加有特制的装置使 SCF 经过时产生共鸣,更好的分散溶液,萃取有机溶剂,形成微粉。再一种是使用超声方法将溶液与 SC-CO₂ 混合,改变了溶液的溶解性

质,药物沉淀出来。

陈鸿雁等用 RESS 法制备灰黄霉素微粒^[5],发现灰黄霉素在一般 RESS 操作范围内,溶解度随温度的升高而降低,即处于反常冷凝区,故在 RESS 过程中预膨胀压力应当取较高的值。

有人用 ASES 法,将多种甾类化合物分别溶于二氯甲烷与甲醇的混合溶剂中,然后将溶液喷入 SC-CO₂ 中。作者发现有的药物被加工成 <5 μm 的无孔微球,而另一些药物则不能形成微粉。作者计算了上述甾类化合物的辛醇-水分配系数,发现辛醇-水分配系数低的药物,可形成微粉,太高则被萃取进 SCF 中而不会沉淀出来^[6]。

SCF 技术操作条件温和、低污染,使得其在蛋白质的给药系统制备中倍受注意。Winters 等^[7,8] 用 SAS 法制备胰岛素、溶菌酶、胰酶微粉。首先将药物溶于 DMSO 中,然后将溶液以小于毫米级的液滴形式喷入 SC-CO₂ 中,制备出对应药物的微粉。在该条件下蛋白质沉淀的驱动力是溶剂在 SC-CO₂ 中的溶解度,它不需要加热或蒸发。制得的微粉是微米级大小,在长贮存期(>1 年)、各种温度下(-25, -15, 0, 3, 20, 22, 60 $^{\circ}\text{C}$) 稳定,一旦重构活性损失最低。

3.2 微粒给药系统的制备

3.2.1 微球的制备 高结晶度的聚合物易于形成适合给药系统的微球。Bleich^[9] 等在 ASES 法中实验各种可生物降解的聚合物,发现只有半结晶型聚合物 L-PLA 和 PHB(聚 β -羟基丁酸)可加工成微球,其粒径为 1~10 μm 。Breitenbach^[10] 等得到相似的结论,他们合成一系列聚合物,发现具高结晶度的聚合物易加工成微球。聚合物的结晶度也会决定抗溶剂气体扩散进入微粒的速率,既影响微粒的大小又影响溶剂的残余量。在结晶性聚合物中抗溶剂的扩散速率比在无定型聚合物中快,产生高的传质速率,高饱和度,因而产生窄粒径分布的细小微粒。

Ghaderi 等^[11] 用 SEDS 法制备了 DL-PLGA、L-PLA、DL-PLA 和 PCL 微球,他们将这些聚合物溶解在不同的有机溶剂中,然后喷入 SC-CO₂ 中,形成的微球大小和形状决定于所用的溶剂、聚合物浓度、SC-CO₂ 的温度、压力、密度。在该研究中作者使用混合溶剂来溶解不同的聚合物。对于 DL-PLGA,他们使用混合溶剂丙酮-乙酸乙酯-异丙醇(4:5.6:0.4),在常温、常压下 DL-PLGA 难溶于异丙醇,加入少量的异丙醇有利于达到更高的过饱和状态,从而将聚合物加工成微球,而在以前的研究

中该聚合物不能加工成微球。

制备药物/聚合物微球需要药物与聚合物共沉淀,根据所用的方法,药物的性质影响其包封率和释放动力学。Bodmeier^[12] 等用 PCA 法制备马来酸氯苯那敏、吡哌美辛的 L-PLA 微球,发现其前者的亲脂性小于后者,制得微球的载药量马来酸氯苯那敏微球大于吡哌美辛微球。因此预先计算药物在 SCF 中的溶解度和分配系数可预测药物的载药量。Falk 等^[13] 用 PCA 法通过使用疏水性离子对试剂二辛基琥珀酰磺酸钠(AOT),制备庆大霉素、纳曲酮、利福平的 L-PLA 微球,该研究克服了离子型药物在 SCF 技术中的限制。

将药物微粉混悬在聚合物的有机溶液中,通入 SC-CO₂,可制备药物/聚合物微球^[14]。Shine 等^[15] 发明一种制备微球新方法,先将聚合物与药物混合均匀,然后用 SCF 将聚合物液化,突然减压,SCF 膨胀为气体,留下药物/聚合物包合物。该方法的特点是需要的 SCF 量少,药物与聚合物可以任意比例混合,药物可以是结晶、无定型固体、液体、溶液、混悬液形式。

3.2.2 脂质体的制备 目前制备脂质体的方法的缺点是制备过程中需要大量的有机溶剂,并且药物包封率低。SC-CO₂ 可用作制备脂质体的助溶剂,将有机溶剂的用量降到最小。Frederiksen 等^[16] 用 SC-CO₂ 制备脂质体,所用乙醇的量是乙醇注射法的 1/15,而二者具有相同的包封率。与可逆蒸发法或脱水-水化法相比,SCF 方法能将有机溶剂的用量降到最小,并且 CO₂ 的非极性利于将亲脂性的药物包封进脂质体中。

3.2.3 β -环糊精包合物的制备 Thierry 等用 SC-CO₂ 制备了吡罗昔康- β 环糊精包合物^[17]。吡罗昔康难溶于水,制成 β 环糊精包合物可提高其溶解性。作者研究了温度、压力和包封时间对包合物的影响,发现压力对包封量影响不大,而温度和包封时间有很大影响。以上可知,SCF 提供了一种制备包合物的新方法,即不使用有机溶剂及其他添加剂的方法。

3.3 薄膜包衣 王亭杰^[18] 等用 RESS 法结合流化床对细颗粒进行包覆,发现 SCF 预膨胀温度对包覆结果有显著影响,该实验提示 SCF 技术可用于给药系统中的薄膜包衣,不用或用少量的有机溶剂,包衣过程与结果易于控制。Bala 等^[4] 尝试在 SCF 条件下对细颗粒进行包衣,发现有机溶液中聚合物的浓度增大可增加颗粒的粒径,但降低颗粒的一致性。

SCF 在给药系统中还有其他的应用,它们可将药物融入基质、分离不同分子量的聚合物、改变给药系统的释药性质、从给药系统中除去残留的有机溶剂等。

4 结语

超临界流体技术在其发展过程中,已逐步走出了化学、物理学的范畴,走向边缘领域和工程界。针对目前药物微粒特别是给药系统的制备工艺复杂、颗粒较大、粒径不均匀、重现性不好、不能放大生产等缺点,SCF 技术是一种很有前途的制剂新方法。

参考文献:

- [1] Smith, Richard D. Supercritical fluid molecular spray film deposition and powderformation[P]. USA; US pat 4582731, 1986-04-15.
- [2] Rogers TL, Johnston KP, Williams III RO. Solution-based particle formation of pharmaceutical powders by supercritical or compressed fluid CO₂ and cryogenic spray-freezing technologies[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001, 27(10): 1003.
- [3] Loth H, Hemgesberg E. Properties and dissolution of drugs micronized by crystallization from supercritical gases[J]. Int J Pharm, 1986, 32: 265.
- [4] Subramaniam, Bala, Saim, et al. Methods for a particle precipitation and coating using near-critical and supercritical antisolvents[P]. USA; USpat 5883891, 1998-11-10.
- [5] 陈鸿雁, 周永传, 邓修, 等. 超临界溶液快速膨胀法制灰黄霉素微粒的预膨胀[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2000, 26(1): 18.
- [6] Steckel H, Thies BW, Muller BW. Micronization of steroids for pulmonary by supercritical carbon dioxide[J]. Int J Pharm, 1997, 152: 99.
- [7] Winters MA, Knutson BL, Debenedetti PG, et al. Precipitation of proteins in supercritical carbon dioxide[J]. J Pharm Sci, 1996, 85(6): 586.
- [8] Winters MA, Debenedetti PG, Carey J, et al. Long-term and high temperature storage of supercritically processed microparticle protein powders[J]. Pharm Res, 1997, 14(10): 1370.
- [9] Bleich J, Müller BW, Waßmus W. Aerosol solvent extraction system-a new microparticle production technique[J]. Int J Pharm, 1993, 97: 111.
- [10] Breitenbach A, Mohr D, Kissel T. Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES)[J]. J Control Rel, 2000, 63: 53.
- [11] Ghaderi R, Artusson P, Carfors J. Preparation of biodegradable microparticles using solution enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS)[J]. Pharm Res, 1999, 16(5): 676.
- [12] Bodmeier R, Wang H, Dixon DJ, et al. Polymeric microspheres prepared by spraying into compressed carbon dioxide[J]. Pharm Res, 1995, 12(8): 1211.
- [13] Falk R, Randolph TW, Meyer JD, et al. Controlled release of ionic compounds from poly(L-lactide) microspheres produced by precipitation with a compressed antisolvent[J]. J Control Rel, 1997, 44: 77.
- [14] Benoit, Jean-Pierre, Richard, et al. Method for preparing microcapsules comprising active materials coated with a polymer and novel microcapsules in particular obtained according to the method[P]. USA; US Pat 6183783, 2001-02-06.
- [15] Shine, Dudok A, Gelb, Jr, et al. Microencapsulation process using supercritical fluids[P]. USA; US Pat 5766637, 1998-07-16.
- [16] Frederiksen L, Anton K, Hoogevest PV, et al. Preparation of liposomes encapsulating water soluble compounds using supercritical carbon dioxide[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(8): 921.
- [17] Hees TV, Piel G, Evrard B, et al. Application of supercritical carbon dioxide for the preparation of a piroxicam-β-cyclodextrin inclusion compound[J]. Pharm Res, 1999, 16(12): 1864.
- [18] 王亭杰, 堤敦司, 金涌. 用石蜡-CO₂超临界流体快速膨胀在流化床中进行细颗粒包覆[J]. 化工学报, 2001, 52(1): 50.

收稿日期: 2003-04-12

药物制剂体内示踪技术——γ-闪烁扫描的应用

陈艳, 邹豪, 蒋雪涛(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 为 γ-闪烁扫描法应用于药物制剂体内转运研究与新剂型体内质量考察提供参考。方法: 查阅国内外文献, 综述 γ-闪烁扫描法药物制剂体内示踪研究动态与进展。结果: γ-闪烁扫描法在脉冲片、胃滞留片、肠包衣片、栓剂、双层片、吸入剂的体内示踪研究方面均有具体应用。结论: γ-闪烁扫描法的应用为药物制剂的体内示踪研究与质量考察提供了广阔的应用前景。

关键词 γ-闪烁扫描技术; 脉冲片; 胃滞留片; 肠包衣片; 栓剂; 双层片; 吸入剂

中图分类号: R94

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)04-0198-04