

反应结晶法制备微粉化萘普生的研究

杨芳¹ 沈志刚² 陈建峰^{1*}

(1. 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, 北京 100029;

2. 新加坡纳米材料科技有限公司, 新加坡 139944)

摘要: 采用反应结晶法对萘普生进行微粉化实验研究。系统考察了温度、搅拌速度、盐酸滴加速度、药物浓度和酸溶液体积用量对反应结晶颗粒的形貌和粒度的影响。实验结果表明, 在温度 15℃、搅拌速度 1500 r/min、盐酸溶液滴加速度 0.5 mL/min、药物浓度 0.02 mol/L、盐酸溶液体积 10 mL 的条件下, 可制得微粉化六边形片状萘普生药物颗粒, 且产物的粒度和形貌可控。产品的 XRD、IR 分析表明, 结晶过程对产物的晶形与化学性质均不产生影响。

关键词: 萘普生; 重结晶; 微粉化

中图分类号: TQ465.1

萘普生是应用广泛、市场销售前景广阔的芳基丙酸类消炎镇痛药之一。萘普生溶于乙醇、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^[1]。根据萘普生的溶解性质, 其微粉化可以采用溶剂反溶剂法或酸碱反应结晶法。由于溶剂反溶剂法需要用到大量有机溶剂, 易对药物造成污染, 因此考虑采用酸碱反应结晶的方法制备微粉化萘普生颗粒。芳基丙酸类药物的微粉化过程一般是通过加入各种表面活性剂来控制结晶颗粒的粒径或形貌^[2-3], 产物粒径在 10~100 μm。表面活性剂的存在提高了微粉化的成本, 残留在结晶产物中的表面活性剂不易除去, 进而可能影响药物的纯度和应用; 对于消炎镇痛药物来说降低粒度有利于缩短起效时间、提高溶出速率和生物利用度。无表面活性剂条件下反应结晶法制备微粉化萘普生的研究在国内外尚无相关报道。本文采用反应结晶法在无表面活性剂条件下制备出六边形片状萘普生颗粒, 并对制备过程中各工艺参数进行了初步研究, 进一步降低了结晶颗粒的粒度。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

萘普生原料药, 纯度 99.6%, 浙江车头制药厂;

收稿日期: 2005-10-27

基金项目: 国家“863”计划(2004AA218042); 国家自然科学基金(20325621/20236020)

第一作者: 女, 1980年生, 硕士生

*通讯联系人

E-mail: chjf@mail.buct.edu.cn

氢氧化钠, 分析纯, 北京世纪红星化工责任有限公司; 盐酸, 分析纯, 北京化工厂。

79-1 型磁力加热搅拌器, 江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司; DC-1006 低温恒温槽, 宁波天恒仪器厂; BM-6 双目生物显微镜, 上海光学仪器六厂; S250MK3 型扫描电镜(英国剑桥); VECTOR22 型傅立叶变换红外光谱仪; XRD-6000 型 X 射线衍射仪。

1.2 实验方法

取适量萘普生原料药溶于 0.04 mol/L 的 NaOH 溶液中, 在搅拌的条件下将 0.08 mol/L HCl 滴加至上述药物溶液中, 直至药物结晶析出。依次改变实验过程中的温度、搅拌速度、盐酸滴加速度、药物浓度和盐酸溶液体积。通过红外光谱和 X 射线衍射对所得产品进行定性分析; 通过扫描电镜观察结晶颗粒的形貌大小, 分别测量每个粒子的长轴和短轴得到颗粒的平均粒径。

2 结果与讨论

2.1 实验温度对产物形貌的影响

当实验温度低于 15℃ 时, 取 20 mL 萘普生的 NaOH 溶液, 以 0.5 mL/min 的速度滴加 HCl。当滴加的 HCl 量达到 4.0 mL 时, 溶液开始变混浊, 即药物颗粒开始结晶析出。当滴加的 HCl 量达到 10.0 mL 时结束反应, 取少量悬浊液滴加至载玻片上, 用滤纸吸干溶液, 然后于扫描电镜下观察其形貌。萘普生原料药为不规则结块状, 见图 1(a), 结晶颗粒均为六边形片状, 与原料药相比, 其粒度、粒度分布均有明显的降低, 见图 1(b)。图 1(c) 和图 1(d) 分别

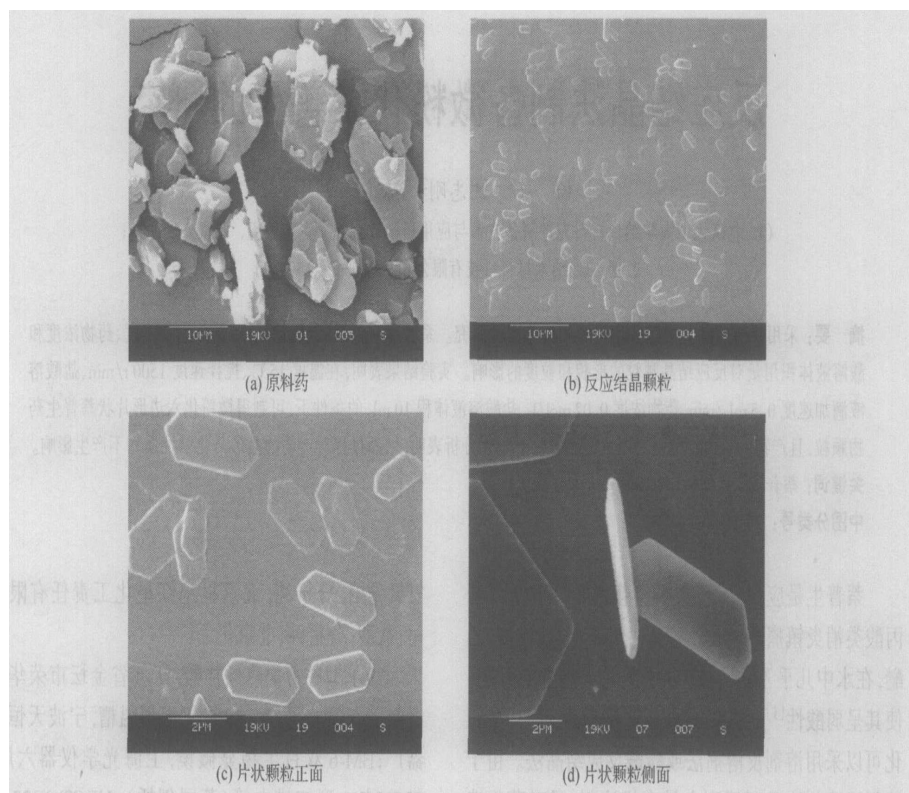


图 1 结晶颗粒扫描电镜照片

Fig. 1 SEM of naproxen as received raw material and particles by precipitation

为片状颗粒的正面和侧面形貌。该条件下制备的萘普生颗粒与原料药的红外图谱和 X-射线衍射图谱见图 2 和图 3, 由对比图谱可知, 该方法对药物的性

极大的增加生产过程的成本, 因此选取 15 为较合适的反应温度。通过实验证明, 反应温度是控制结晶颗粒粒度及形貌的关键因素。

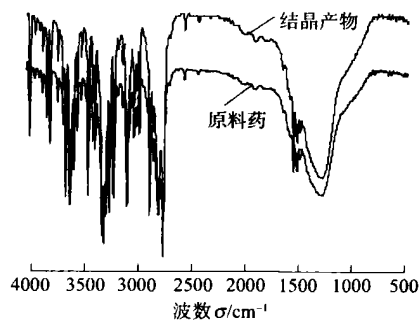


图 2 萘普生的红外谱图

Fig. 2 IR of naproxen

质和晶型均不产生影响。实验温度在 5, 10 时, 结晶颗粒的形貌、粒度均类似于 15 时的结晶产品; 当温度提高到 20 时, 显微镜下观察, 大部分的结晶颗粒为宽 10 μm、长 20 ~ 40 μm 的不规则片状; 随着温度的进一步提高, 结晶颗粒的粒度进一步增大, 且形貌不规则。萘普生的溶解度随着温度的降低而减小, 低温有利于在溶液中形成较高的过饱和度, 进而得到粒度较小的结晶颗粒; 但过低的温度会

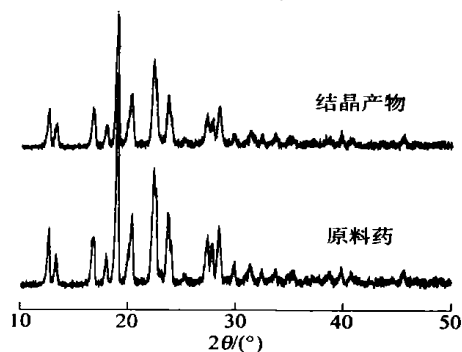


图 3 萘普生的 X 射线衍射谱图

Fig. 3 X-ray patterns of naproxen

2.2 搅拌速度对产品粒度及悬浮性能的影响

实验过程中发现搅拌速度对产品的粒度分布和悬浮性能都有明显的影响。

当温度高于 25 时, 结晶颗粒的平均粒径随搅拌速度的升高而增大; 而在温度低于 15 的条件下, 随着搅拌速度的提高, 六边形片状颗粒的平均粒径首先呈下降趋势, 当搅拌速度高于 300 r/min 时平

均粒径开始增大,见表 1。粒径随搅拌速度的升高

表 1 不同搅拌速度下结晶颗粒的平均长和宽(15)

Table 1 Average length and width of the particles precipitated at different stirring speed at 15

搅拌速度/ $r \cdot \min^{-1}$	颗粒平均长度/ μm	颗粒平均宽度/ μm
100	5.62	2.32
300	2.02	1.15
900	2.82	1.20
1500	2.89	1.28
2100	3.23	1.21

而出现最低值的现象在硫酸钡^[4]、硫化锌^[5]的微粉化过程中也有相关报道,并且可以用宏观混合与微观混合的相互作用原理来解释^[6]。在粒度出现最低值之前的搅拌速度下,较小的剪切力不能将滴入的盐酸充分分散开,酸碱溶液接触面积小,反应只在局部进行,使得形成的晶核数量少、生成的萘普生在较少的晶核上生长,形成粒径较大的颗粒;随着搅拌速度的提高微观混合作用加强,晶核数增多、晶体粒径减小;当宏观混合与微观混合的作用达到平衡时,所得颗粒粒度出现最低值;随着搅拌速度的进一步提高,过高的剪切力使得生成的大部分晶胚溶解,因此形成的晶核数量少、最终产物粒径变大。实验发现搅拌速度较低时(300~1200 r/min)颗粒粒径较小,但是晶体的形状不完整且易相互粘连,故最佳搅拌速度确定为 1500 r/min。

萘普生本身为水不溶性药物,在碱溶液中可溶而在酸性溶液中不溶。实验中采用 HCl 调节萘普生的 NaOH 溶液的 pH 值,反应结束时药物颗粒的悬浮液 pH 值大约为 2。不同的搅拌速度下所得药物颗粒表现出不同的悬浮性质,见图 4,说明其具有

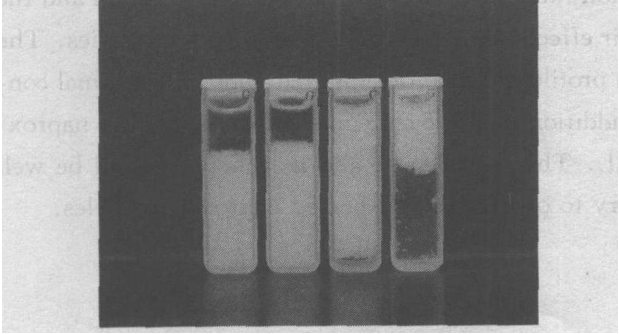


图 4 不同搅拌速度下结晶颗粒的悬浮性质

Fig. 4 The suspending character of the particles precipitated at different stirring speed, 300, 900, 1800 and 2100 r/min

不同的亲水性,这对提高药物的溶出速率和生物利用度有重要意义。

2.3 盐酸溶液滴加速度对产物形貌的影响

滴加速度也是影响晶体生长的重要因素,实验考察了滴加速度为 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 mL/min 和瞬间加入方式对产物形貌的影响。当温度高于 25 时,各种滴加方式均不能得到粒度小且分布均匀的颗粒;当温度低于 15 时,0.5 mL/min 的滴加速度可得到如图 1(a) 的结晶颗粒,当滴加速度提高为 1.0 和 2.0 mL/min 时,结晶颗粒仍为六边形片状,但粒径增加;当滴加速度提高至 5.0 mL/min 时,得到的颗粒长径在 5~10 μm 不等,且粒度分布不均匀;而瞬间加入酸的方式得到不规则片状颗粒。这是由于盐酸加入速度的提高,溶液中形成的晶核会随着萘普生的过量而稳定的生长,从而形成粒径大的结晶颗粒。

2.4 药物浓度对产物粒径的影响

配制 0.005, 0.02, 0.04 mol/L 的萘普生 NaOH 溶液,分别取 20 mL,在 15 下以 0.5 mL/min 的速度滴加 HCl 溶液 10 mL。采用 2.1 中同样的方法制样并在扫描电镜下观察颗粒大小和粒度分布。药物浓度与粒径的关系见表 2。低浓度有利于结晶颗粒粒径的降低,但影响收率,而过高的浓度下结晶颗粒易相互粘连,因此将合适的药物浓度确定为 0.02 mol/L。

表 2 药物浓度对产物粒径的影响

Table 2 Average length and width of the particles precipitated at different compound concentrations

浓度/ $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	颗粒平均长度/ μm	颗粒平均宽度/ μm
0.005	1.68	0.78
0.02	2.02	1.15
0.04	2.67	1.20

2.5 盐酸溶液体积对收率的影响

萘普生的溶解度依赖于溶液的 pH 值,碱性条件下可溶,酸性条件下析出,故增大盐酸溶液的量有利于结晶收率的提高。酸体积与收率的关系见图 5。由图 5 可知当酸体积小于 10 mL 时,收率随酸体积的增大而提高;当酸体积大于 10 mL 时,收率没有明显提高趋势,且所得颗粒一经析出即相互粘连,故综合考虑最佳酸体积应为 10 mL。

3 结论

(1) 无表面活性剂条件下反应结晶制备萘普生

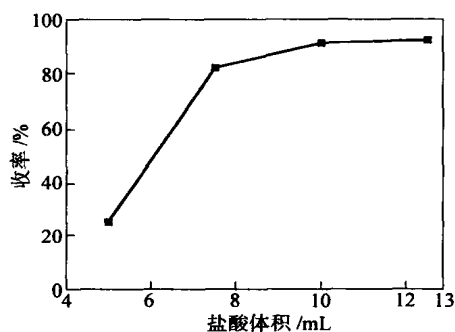


图 5 收率与盐酸用量的关系

Fig. 5 Yield of naproxen vs different volumes of HCl

颗粒的适宜操作参数为:反应温度为 15℃, 搅拌速度为 1500 r/min, 盐酸溶液滴加速度为 0.5 mL/min, 药物浓度为 0.02 mol/L, 酸体积为 10 mL。得到的萘普生颗粒为六边形片状晶体, 平均长 2.89 μm、平均宽 1.28 μm、厚 200 ~ 300 nm, 并且粒度分布均匀。

(2) 在反应结晶过程中温度、盐酸溶液滴加速度对于控制颗粒的形貌、粒度分布都有重要的影响。只有在低温条件(15℃)和较低的盐酸溶液滴加速度下(0.5 mL/min)才能制备出粒度小且分布均

匀的萘普生颗粒。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部) [M]. 北京:化学工业出版社, 2000.
- [2] Rasenack N, Müller B W. Ibuprofen crystals with optimized properties[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2002, 245(1): 9 - 24.
- [3] Pozarnsky G A, Matijević E. Preparation of monodisperse colloids of biologically active compounds 1. Naproxen[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 1997, 125(1): 47 - 52.
- [4] Tosun G. Proc. of the 6th European Conference on Mixing[C]. Pavia BHRA, 1988: 161 - 170.
- [5] Chen J F, Li Y L, Wang Y H, et al. Preparation and characterization of zinc sulfide nanoparticles under high-gravity environment [J]. Materials Research Bulletin, 2004, 39(2): 185 - 194.
- [6] Chen J F, Zheng C, Chen G T. Interaction of macro- and micromixing on particle size distribution in reactive precipitation[J]. Chemical Engineering Science, 1996, 51(10): 1957 - 1966.

Micronization of naproxen particles by precipitation

YANG Fang¹ SHEN Zhi-gang² CHEN Jian-feng^{1*}

(1. Key Lab for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;

2. Nanomaterials Technology Pte Ltd, Blk 26 Ayer Rajah Crescent #07-02, Singapore 139944, Singapore)

Abstract: This study proposed a simple method to prepare naproxen particles of microsize range. The experimental parameters such as temperature, stirring speed, acid addition rate, concentration of naproxen solution and the ratio of acid and basic solutions were varied to investigate their effects on the particle size and morphologies. The results show that plate-like naproxen particles with a hexagon profile could be precipitated under the optimal conditions: temperature 15℃, stirring speed 1500 r/min, acid addition rate 0.5 mL/min, concentration of naproxen solution 0.02 mol/L and the of acid solution volume 10 mL. The particle size and morphology could be well controlled and the temperature lower than 15℃ was necessary to obtain monodispersed naproxen particles.

Key words: naproxen; precipitation; micronization