

# 反应结晶法制备超细环丙沙星颗粒

刘浩英 胡婷婷 乐 园 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, 北京 100029)

**摘 要:** 采用反应结晶法进行了环丙沙星微粉化实验, 考察了反应物摩尔比, 搅拌转速, 氢氧化钠浓度等各个因素对微粉化过程的影响。实验得到适宜的微粉化条件为: 盐酸环丙沙星与氢氧化钠的摩尔比为 8:1~10:1, 搅拌转速控制在 15000 r/min 左右, 氢氧化钠浓度约为 0.01 mol/L, 对微粉化后的粉体分别用扫描电镜, X 射线衍射分析和红外进行表征, 结果表明制备所得到的环丙沙星干粉粒度约为 1~2  $\mu\text{m}$ , 结构和晶型均没有改变。

**关键词:** 环丙沙星; 微粉化; 反应结晶

**中图分类号:** TQ465.91

## 引 言

环丙沙星又名环丙氟哌酸, 是德国拜耳药厂于 1983 年首先合成的抗菌新药<sup>[1]</sup>。临床可用于治疗呼吸道、泌尿道、胃肠道、外科等感染性疾病<sup>[2]</sup>。目前, 环丙沙星的主要剂型如片剂、注射剂等, 给药后具有明显的副作用, 例如胃肠道不良反应、静脉炎等。与其他的给药途径相比, 肺部给药可以有效的改善上述副作用。因此开发环丙沙星的新剂型——粉雾剂已受到广泛关注。

粉雾剂即干粉吸入剂(DPI)是当前肺部给药系统的研究热点之一<sup>[3]</sup>, DPI 靠患者的自主呼吸使药物粉末同步进入呼吸道, 可达到肺部定位给药。吸入药物对颗粒均有一定的要求, 粒径在 0.5~5  $\mu\text{m}$  的药物最易进入支气管而快速发挥药效<sup>[4]</sup>。因此, 药物颗粒的微粉化是提高环丙沙星药效的关键所在。以牛血清白蛋白为囊材, 采用喷雾干燥法可将环丙沙星制成用于肺部给药的缓释微球<sup>[5]</sup>。该法从药物缓释的角度出发对环丙沙星进行了研究, 在制备的过程中添加了缓释剂, 而非单纯对环丙沙星进行微粉化。目前尚未有直接对环丙沙星进行微粉化的相关报道。

传统的药物微粉化技术包括球磨法、气流粉碎

法、超临界技术等<sup>[6-7]</sup>。比较几种方法的优缺点可知: 粉碎法存在着能耗大、效率低、产品粒度分布宽、易使热不稳定药物的结构破坏与降解、粉碎过程中由于粉尘飞扬而污染环境等缺点。超临界流体重结晶法的局限性在于药物在超临界流体中的低溶解性。这些方法均存在收率低、设备投资高、难以工业化等缺点。液相沉淀法由于其具有低成本、易操作、易工业放大等优点而显现出良好的应用前景。本文采用液相沉淀法中的反应结晶法, 通过控制结晶过程的工艺条件, 制备了环丙沙星微粉。

## 1 实验部分

### 1.1 实验原料

盐酸环丙沙星, 纯度 99%, 北京中西远大科技有限公司; 氢氧化钠, 分析纯, 北京化工厂。

### 1.2 环丙沙星的制备

通过环丙沙星的盐酸盐与氢氧化钠在水溶液中进行化学反应得到环丙沙星, 将盐酸环丙沙星溶液与氢氧化钠溶液按比例加入到烧杯中, 在一定温度下充分均匀混合, 以浆料中环丙沙星颗粒的粒径(短轴)为指标, 控制反应过程的反应物摩尔比, 搅拌转速, 氢氧化钠浓度和反应时间等因素, 得到环丙沙星的悬浮液, 对其进行抽滤分离, 并用去离子水洗涤多次后, 将滤饼进行干燥, 得到白色环丙沙星干粉。

### 1.3 产物表征

日本 Jeol JSM-6360LV 型电子扫描电镜(SEM)(电压 10 kV, 电流 50 mA), 用于测定颗粒形貌和粒度大小。利用图像处理软件 Image-Pro Plus (release 5.0, Media Cybernetics, USA) 根据比例尺对粒径

收稿日期: 2007-11-26

基金项目: 国家“863”计划 (2006AA030202)

第一作者: 女, 1983 年生, 硕士生

\* 通讯联系人

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

进行测定;日本岛津 XRD-D/max-PB 型 X-射线衍射仪,用于测定产品的晶体结构(电压 40 kV,电流 40 mA,扫描速度  $5(^{\circ})/\text{min}$ );美国 Nicolet 公司的 Magna760 型傅立叶变换红外光谱仪(采用 KBr 压片,在  $450\sim 4000\text{ cm}^{-1}$  进行扫描)用于测定产品的化合物结构,进行物相分析。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应物摩尔比对产物粒径的影响

盐酸环丙沙星与氢氧化钠反应的摩尔比对浆料中颗粒粒径具有很大的影响。当控制氢氧化钠浓度为  $1\text{ mol/L}$ ,反应温度为  $10^{\circ}\text{C}$ ,搅拌转速为  $10000\text{ r/min}$ ,反应时间为  $2\text{ min}$  时,考察不同反应物摩尔比对产物颗粒的影响。从图 1 可以看出,在反应物物质的量比为  $1:1$  和  $4:1$  时,环丙沙星浆料中颗粒形貌呈棒状,当其摩尔比增大到  $8:1\sim 10:1$  时颗粒形貌呈针状。

表 1 显示,随着盐酸环丙沙星与氢氧化钠的摩

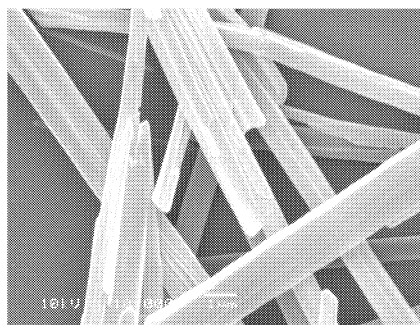
尔比的增大,浆料中的环丙沙星颗粒粒径逐渐减小,增大反应物的摩尔比相当于提高了整个体系中的过饱和度,而过饱和度是结晶过程的推动力,它的大小直接影响着晶核形成和晶体生长的速率。在较高的过饱和度条件下,成核速率大于晶体生长速率,有利于小颗粒的形成。因此实验较优参数反应物浓度为  $8:1\sim 10:1$ 。

表 1 盐酸环丙沙星与氢氧化钠摩尔比对于颗粒粒径的影响

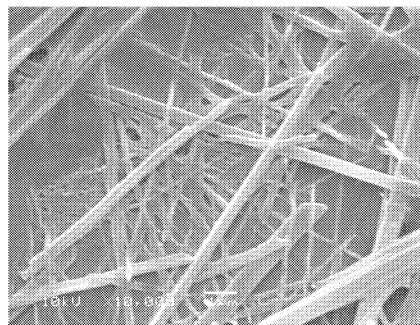
Table 1 Variation of diameter (short axis) and morphology of ciprofloxacin with molar ratio

反应物物质的量比 *	颗粒粒径/ $\mu\text{m}$	颗粒形貌
1:1	2~4	棒状
4:1	1~2	棒状
8:1	0.2~0.3	针状
10:1	0.1	针状

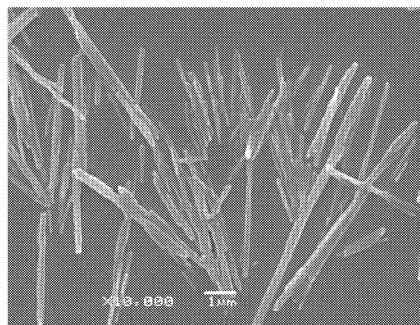
\* 盐酸环丙沙星与氢氧化钠的物质的量比



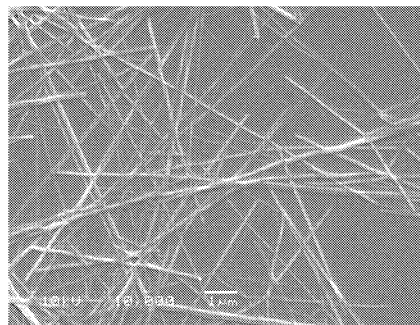
(a)  $n(\text{盐酸环丙沙星}):n(\text{氢氧化钠})=1:1$



(b)  $n(\text{盐酸环丙沙星}):n(\text{氢氧化钠})=4:1$



(c)  $n(\text{盐酸环丙沙星}):n(\text{氢氧化钠})=8:1$



(d)  $n(\text{盐酸环丙沙星}):n(\text{氢氧化钠})=10:1$

图 1 不同反应物摩尔比所得环丙沙星浆料的扫描电镜照片

Fig. 1 SEM images of ciprofloxacin particles in slurries with different molar ratios

### 2.2 氢氧化钠浓度对产物粒径的影响

考察不同浓度氢氧化钠对于颗粒大小的影响。结果如表 2 所示,氢氧化钠浓度对于产物粒径影响不大。

当氢氧化钠浓度由  $1\text{ mol/L}$  减小到  $0.01\text{ mol/L}$

时,反应物的体积比由  $100:1$  减小到  $1:1$ ,为减小试验中的误差,更倾向选择氢氧化钠的浓度为  $0.01\text{ mol/L}$ 。采用低浓度的氢氧化钠溶液时,体系诱导时间增大,氢氧化钠浓度为  $0.01\text{ mol/L}$  时,诱导时间为  $2\text{ min}$ ,因此要控制反应时间大于其诱导时间。



表 2 氢氧化钠浓度对产物粒径和体系诱导时间的影响  
Table 2 Effect of varying concentration of NaOH on particle size and induction time

$c(\text{NaOH})/\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	颗粒粒径/nm	体系诱导时间/min
1	107	0.5
0.05	153	1
0.01	120	2

2.3 反应温度对产物粒径的影响

分别考察 4 个温度条件下所制备产物的粒径。结果见表 3 所示,体系温度对于颗粒大小影响不大。

表 3 反应温度对产物粒径的影响  
Table 3 Effect of varying temperature on particle size

反应温度/℃	颗粒粒径/nm	反应温度/℃	颗粒粒径/nm
2	110	30	100
10	130	50	105

考虑到乳化机在转速较高时,搅拌所产生热量大,浆料有发黄现象,故在实验过程中采用冰水浴的方式进行冷却,其温度可以控制在 10℃ 左右。

2.4 搅拌转速对产物粒径的影响

实验在反应物摩尔比为 1:1,氢氧化钠浓度为 0.01 mol/L,反应温度 10℃,反应时间为 2 min 时考察了不同搅拌速度对于颗粒尺寸与形貌的影响。如表 4 所示,随着搅拌转速的增大,产物颗粒的尺寸逐渐减小,高搅拌转速下所制备的颗粒要比低转速下所制备的颗粒小,且分布均匀。这主要是由于高速搅拌加剧了分子间的碰撞,使溶液中晶核增多,溶液混合均匀,有利于晶体均匀生长,从而得到粒度分布好的环丙沙星干粉,所以一般选择转速在 15000 r/min 左右。

表 4 搅拌转速对颗粒粒径的影响  
Table 4 Effect of varying stirring speed on particle size

搅拌转速/ $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$	颗粒粒径/ $\mu\text{m}$	颗粒形貌	均匀度
1000	3~4	棒状	较差
8000	1~2	针状	好
15000	0.5~1	针状	较好

2.5 干燥方式对产物形貌的影响

分别考察 60℃ 真空干燥,60℃ 鼓风干燥和冷冻干燥三种干燥条件对产物形貌的影响。图 2 显示,鼓风干燥和冷冻干燥所制备的环丙沙星干粉保持了其在浆料中的针状形貌,而真空干燥所得的产品干

粉颗粒在最长维方向上发生断裂,形成了 1~2  $\mu\text{m}$  的小颗粒。由于环丙沙星在空气中容易氧化变黄,所以鼓风干燥所得干粉为土黄色。而真空干燥由于空气被抽干,干粉没有被氧化,而呈白色粉末状,同时由于真空干燥过程中环丙沙星失去结晶水而断裂成小颗粒,利于肺部给药,因此倾向采用真空干燥的方式来制备环丙沙星干粉。

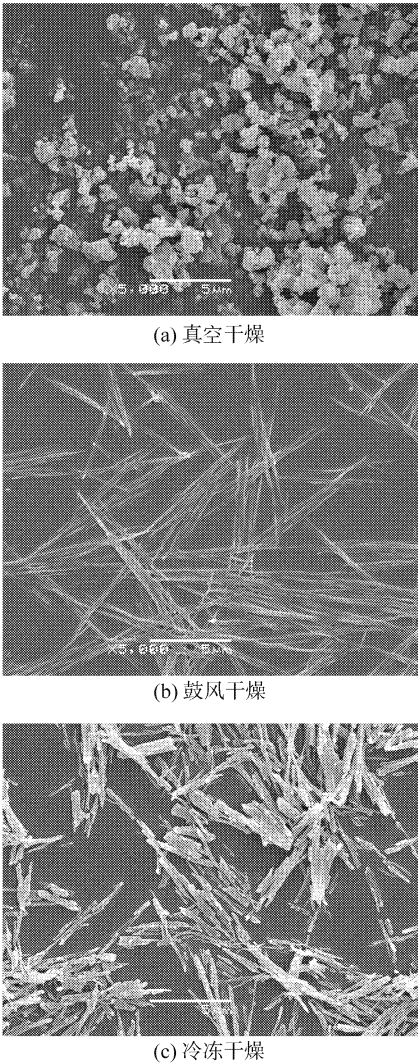


图 2 不同干燥条件所得环丙沙星干粉的扫描电镜照片  
Fig.2 SEM micrographs of ciprofloxacin powder prepared using different drying methods

通过实验,得到适宜的微粉化条件为反应物摩尔比为 8:1~10:1,搅拌转速为 15000 r/min 左右,氢氧化钠浓度为 0.01 mol/L,环丙沙星颗粒在浆料中其短径能够达到 200~300 nm,真空干燥所制备的干粉粒径在 1  $\mu\text{m}$  左右。

图 3 为微粉化环丙沙星的 XRD 谱图,其衍射峰位置与强度均与标准谱图匹配,则微粉化过程没有

改变环丙沙星的晶型。图 4 为微粉化环丙沙星的红外谱图,其吸收峰的位置与标准谱图完全一致,则微粉化后环丙沙星的化学结构和性质没有改变。

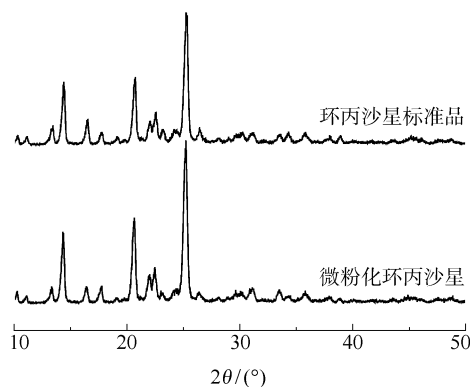


图 3 微粉化环丙沙星 XRD 谱图与标准谱图的对比

Fig. 3 Comparison of X-ray patterns of micronized ciprofloxacin and the standard ciprofloxacin

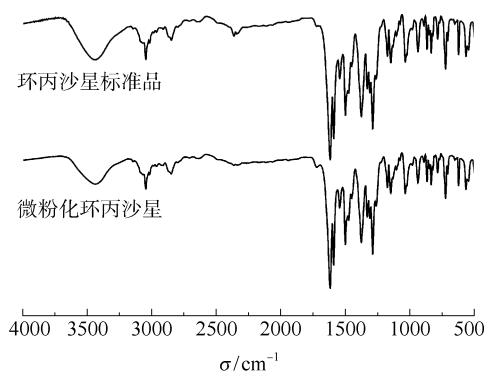


图 4 微粉化环丙沙星红外谱图与标准谱图的对比

Fig. 4 Comparison of IR spectra of micronized ciprofloxacin and the standard ciprofloxacin

### 3 结论

盐酸环丙沙星与氢氧化钠反应结晶可以制备产品粒度分布均匀的超细环丙沙星干粉。环丙沙星微粉化的适宜条件为:盐酸环丙沙星与氢氧化钠的摩尔比在 8:1~10:1 之间,搅拌转速控制在 15000 r/min 左右,氢氧化钠浓度约为 0.01 mol/L,体系温度约为 10℃,真空干燥后所得到的环丙沙星干粉粒度约为 1~2 μm。

#### 参考文献:

- [1] 邓葵强. 环丙沙星注射液的制备[J]. 华西药学杂志, 2001, 16(2): 159-160.
- [2] 吴曙霞. 氟喹诺酮类原料药前景与竞争分析[J]. 精细与专用化学品, 2005, 13(2): 1-4.
- [3] 李凤前, 胡晋红, 朱全刚. 干粉吸入给药系统[J]. 国外医学药学分册, 2001, 28(3): 167.
- [4] 甘莉, 朱家璧. 干粉吸入剂中粉末特性及其评价[J]. 国外医学药学分册, 2003, 30(1): 51-54.
- [5] 李凤前, 胡晋红, 朱全刚, 等. 干粉吸入环丙沙星缓释微球的制备及其体外释药调控[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(2): 110-113.
- [6] Müller R H, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulation in therapy rationale for development and what we can expect for the future[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47(1): 3-19.
- [7] Reverchon E, De Marco I, Della Porta G. Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2002, 243(1-2): 83-91.

## Preparation of micronized ciprofloxacin by reactive precipitation

LIU HaoYing HU TingTing LE Yuan CHEN JianFeng

(Key Lab for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** A simple method for formation of micronized ciprofloxacin particles by reactive precipitation has been developed. The effects of varying five critical parameters-molar ratio of reactants, concentration of NaOH solution, reaction temperature, stirring speed and drying method-on particle size and morphology are described. The optimum conditions for preparation of micronized ciprofloxacin were found to be: molar ratio of reactants in the range 8-10, stirring speed 15000 r/min, and concentration of NaOH 0.01 mol/L. The particle size of ciprofloxacin dry power shown by SEM can reach 1-2 μm. IR spectroscopy and X-ray diffraction showed that the molecular structure and crystallinity of ciprofloxacin did not change during the process.

**Key words:** ciprofloxacin; micronized; reactive precipitation