

正交实验法优化超细硫酸沙丁胺醇的制备工艺

续京¹ 刘晓林^{1*} 雷霁霞¹ 陈建峰¹ Yun Jimmy²

(1. 北京化工大学教育部超重力工程研究中心, 北京 100029; 2. 新加坡纳米材料科技公司, 新加坡 139944)

摘要:以沙丁胺醇和硫酸为反应物,在异丙醇溶液中采用反应结晶法制备超细硫酸沙丁胺醇颗粒。通过正交实验,对制备过程中影响产物粒度和产率的因素,如:硫酸浓度、反应温度、搅拌转速、反应时间等进行了系统研究并对优选条件进行了验证。实验结果表明:当硫酸浓度为 1.0 mol/L、反应温度为 5℃、搅拌转速为 900 r/min、反应时间为 10 min 时,可以得到短轴为 50~60 nm、长径比为 20~35 且粒度分布较窄的针状硫酸沙丁胺醇颗粒。经 IR、XRD 分析表明,所得产品的纯度大于 98.0%,产率大于 95.0%,各项指标均符合中国和英国药典的要求。

关键词:硫酸沙丁胺醇;反应结晶法;超细颗粒;正交实验

中图分类号: TQ463.23

引言

硫酸沙丁胺醇 (salbutamol sulfate) 又名舒喘灵^[1-2],是一种强效选择性 β_2 -受体激动剂,具有扩张支气管的作用,是临床上治疗哮喘疾病的首选药物。硫酸沙丁胺醇的主要剂型有三种:口服的片剂、胶囊剂;注射用的注射剂以及吸入式的气(粉)雾剂。吸入治疗是目前治疗哮喘病的最好给药方式^[3-4],吸入的药物以较高浓度迅速到达病变部位,作用直接,起效迅速,药物剂量远较全身用药量少,避免或减少了副作用,许多国家正在争相研究和开发这一新剂型。对于吸入式的气(粉)雾剂而言,颗粒大小是决定药物能否到达作用部位的关键因素,颗粒越小越容易进入支气管,其相应的生物利用度也越高。一般要求药物的颗粒尺寸小于 5 μm ,硫酸沙丁胺醇的超细化是提高其生物利用度的关键所在。

硫酸沙丁胺醇的合成方法很多,例如陈芬儿^[5]等以水杨醛与叔丁胺为起始原料、何伍^[6]等以水杨醛为原料和 Ester^[7]等设计的以水杨醛为起始原料的工艺路线,其共同的特点是得到的硫酸沙丁胺醇均为大尺寸颗粒,短轴尺寸大多在 10 μm 以上,不能直接用于吸入式粉末的制剂,需要进行微粉化处理。

近年来,对其成功进行微粉化处理的技术,例如 E. Reverchon^[8]等人利用超临界流体的特点实现气相或液相重结晶,获取超细硫酸沙丁胺醇颗粒。这种方法能较好的控制颗粒大小,产品颗粒的短轴尺寸为 200~350 nm,但是其操作工艺较复杂,成本高,不适合大规模生产。

本文采用反应结晶的方法,通过正交实验对制备超细硫酸沙丁胺醇药物微粉的工艺条件进行优选,可制备出微粉化的硫酸沙丁胺醇颗粒。

1 实验

1.1 实验原料

沙丁胺醇(工业级,重庆垫江英特化工有限公司);异丙醇(分析纯,北京化工厂);硫酸(分析纯,北京化工厂)。

1.2 实验仪器

HITACHI H-800 透射电镜 (TEM); UV-2501PC 型紫外分光光度计; VECTOR22 型傅立叶变换红外光谱仪; XRD-6000 型 X-射线衍射仪;反应釜(带 JJ-1 型电动搅拌器的 1000 mL 四口烧瓶); BT01-100 型兰格蠕动泵; KQ-400DB 型超声波清洗器。

1.3 实验过程

称取一定量的沙丁胺醇,溶解于异丙醇中;借助蠕动泵,将沙丁胺醇的异丙醇溶液和 H_2SO_4 溶液按一定比例连续加入到搅拌式反应釜中进行反应结晶。控制反应过程的工艺条件得到硫酸沙丁胺醇结晶沉淀与异丙醇的混合物。真空抽滤与分离沉淀物,并用适量异丙醇洗涤数次,将沉淀物在 50℃ 进

收稿日期: 2003-10-30

基金项目: 国家高技术“863”研究发展计划项目 (2001AA218061); 国家自然科学基金项目 (20236020); 中新国际合作项目 (S2001-03)

第一作者: 女, 1972 年生, 讲师, 硕士生

*通讯联系人; E-mail: liuxl@mail.buct.edu.cn

行真空干燥 12 h, 得到白色粉体。将最终得到的白色粉末产品利用红外光谱仪和 X-射线衍射分析仪对产品进行定性分析; 按照药典要求, 利用紫外分光光度计测定产品的纯度; 采用透射电镜观测颗粒的大小和形貌, 用于计算颗粒平均尺寸的颗粒数不少于 200。

1.4 正交实验方案的确定

实验研究表明: 当制备硫酸沙丁胺醇的工艺条件不同时, 得到的药物颗粒的粒径和产率不同。由探索实验结果可知: 硫酸浓度、反应温度、搅拌转速、反应时间等是主要影响因素。因此选用 4 因素 3 水平的正交表 $L_9(3^4)$ 安排实验。表 1 是正交实验的因素与水平, 表 2 是具体的实验方案。

表 1 合成超细硫酸沙丁胺醇正交实验的因素和水平表

Table 1 Factors and levels of orthogonal test for synthesizing ultra-fine salbutamol sulfate

水平	硫酸浓度 /(mol/L)	反应温度 /	搅拌转速 /(r/min)	反应时间 /min
	A	B	C	D
1	0.5	5	300	5
2	1.0	20	500	10
3	2.0	50	900	20

表 2 正交试验结果和分析 $L_9(3^4)$

Table 2 Results and analysis of orthogonal test $L_9(3^4)$

试验号	硫酸浓度 /(mol/L)	反应温度 /	搅拌转速 /(r/min)	反应时间 /min	试验结果 颗粒短轴 /nm	产率 /%
	A	B	C	D		
1	1	1	1	1	165	91.98
2	1	2	2	2	275	92.34
3	1	3	3	3	275	92.26
4	2	1	2	3	100	95.57
5	2	2	3	1	138	94.89
6	2	3	1	2	175	95.42
7	3	1	3	2	63	96.13
8	3	2	1	3	135	96.78
9	3	3	2	1	220	95.77
K_1	715	328	475	523		
K_2	413	548	595	513		
K_3	418	670	476	510		
R_D	302	342	120	13		
K_1	276.58	283.68	284.18	282.64		
K_2	285.88	284.01	283.68	283.89		
K_3	288.68	283.45	283.28	284.61		
R_Y	12.1	0.56	0.90	1.97		

2 结果与讨论

按照表 2 的实验方案进行实验, 结果表明: 根据不同条件制备得到的硫酸沙丁胺醇都是白色针状粉体, 影响颗粒短轴直径因素按显著程度依次为反应温度(B) > 硫酸浓度(A) > 搅拌转速(C) > 反应时间(D)。其中, 反应温度与硫酸浓度对颗粒粒径有显著影响, 搅拌转速对颗粒粒径有一定影响, 而反应时间基本无影响, 但影响颗粒的均匀性。影响粉体产率因素按显著程度依次为硫酸浓度(A) > 反应时间(D) > 搅拌转速(C) > 反应温度(B)。其中, 只有硫酸浓度具有显著影响, 反应时间对产率影响不大, 反应温度和搅拌转速基本无影响。下面具体讨论显著影响粉体颗粒尺寸大小和产率的因素。

2.1 影响因素

(1) 硫酸的浓度

增加反应物浓度有利于产物的生成, 使化学平衡向正方向移动, 同时由于所得产物为不溶于溶剂的结晶物, 所以增大硫酸的浓度便增大了产物结晶的过饱和度, 有利于小颗粒的形成, 这同时也增大了产率^[9]。当硫酸浓度超过 1.0 mol/L 后, 产率增加的趋势不再明显。但增大硫酸的浓度, 会对设备的腐蚀增强, 增加对设备的要求。另一方面, 硫酸浓度越高, 越易与醇类发生消去或脱水作用, 从而影响产品纯度和分散性。从探索实验可知: 当硫酸的浓度增加到 1.5 mol/L 后, 得到的产品易发生团聚, 出现结块现象。所以本实验硫酸适宜浓度选择为 1.0 mol/L。

(2) 反应温度

提高反应温度可以加快反应速度, 缩短反应到达平衡的时间。本实验以异丙醇为溶剂, 由于其沸点的限制, 温度选择在低于 60 °C 下进行研究。从实验结果可以看出: 低温下制备的硫酸沙丁胺醇颗粒尺寸小于高温下制备的。但是, 在更低的温度下进行反应将使工艺流程变得复杂, 不利于操作, 因此本实验选取反应适宜温度为 5 °C。

(3) 搅拌速度

搅拌速度是制备硫酸沙丁胺醇过程中的另一重要影响因素, 随着搅拌转速的增加, 产物颗粒的尺寸逐渐减小并且产物粒度分布趋于均匀, 有利于制备小尺寸的产品, 在不影响晶体生长的有限时间内得到了粒度分布窄的产物^[10]。因此, 本实验选取搅拌转速为 900 r/min。

(4) 反应时间

实验结果表明:当反应时间为 5 ~ 10 min 时,所得颗粒的尺寸和形貌差别不大,随反应时间增加硫酸沙丁胺醇的产率增加,但超过 10 min 后增加的趋势就不明显。原则上讲,反应时间越短,在一定的过饱和程度时,形成的颗粒粒径越小,分布越窄。所以本实验选取反应时间为 10 min。

综上所述,制备超细硫酸沙丁胺醇最优条件应选择较高浓度、低温、高搅拌速度和适宜的反应时间,正交因素水平应选择为 $A_2B_1C_3D_2$,即在硫酸浓度 1.0 mol/L、反应温度 5℃、搅拌转速 900 r/min、反应时间为 10 min 时,可以制备出超细硫酸沙丁胺醇粉体。

2.2 产品的表征

根据上述适宜的工艺条件,制备硫酸沙丁胺醇粉体,并对其进行表征。

图 1 和图 2 分别为反应结晶得到的硫酸沙丁胺醇粉体和市售硫酸沙丁胺醇药品的红外图谱及 X-射线衍射图谱。产物硫酸沙丁胺醇的一张典型 TEM 照片如图 3 所示。实验中,颗粒短轴尺寸和长轴尺寸分别指颗粒的长轴和短轴直径的加权平均值,用于计算的颗粒数不少于 200。在全部统计的颗粒中,85 % 颗粒的短轴尺寸介于 50 ~ 60 nm 之间,长径比 80 % 介于 20 ~ 35 之间,表明产品具有较窄的短轴及长径比分布。

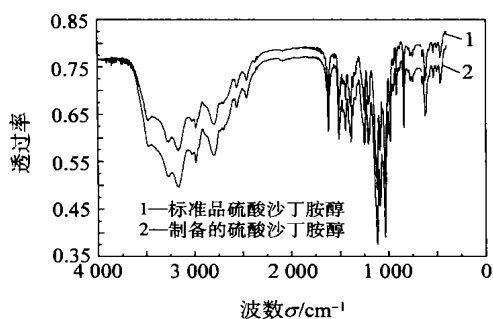


图 1 硫酸沙丁胺醇的红外光谱

Fig. 1 IR of salbutamol sulfate

应用紫外分光光度计对超细针状硫酸沙丁胺醇粉体的纯度进行测定。在 276 nm 处,硫酸沙丁胺醇有最大吸收峰,其吸收因子 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 为 59。首先利用硫酸沙丁胺醇标准品测定吸光度与浓度的标准曲线,得到回归方程为 $A = 0.2007A + 0.0045$ (—质量浓度, g/L; A—吸光度; 曲线的相关度 $R^2 = 0.9996$)。由此测定硫酸沙丁胺醇干燥品的纯度在 98 % 以上,

满足文献[1-2]的要求。

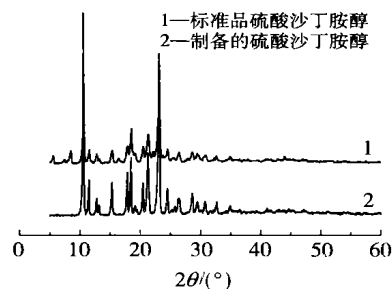


图 2 硫酸沙丁胺醇的 X 射线衍射图谱

Fig. 2 X-ray patterns of salbutamol sulfate

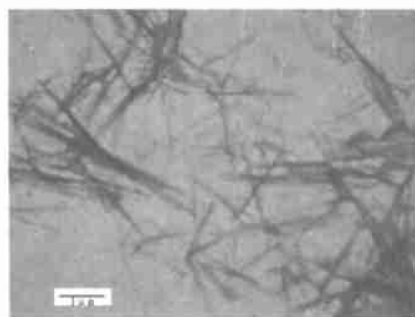


图 3 硫酸沙丁胺醇的 TEM 照片

Fig. 3 TEM photograph of salbutamol sulfate

3 结 论

(1) 正交实验确定的反应适宜条件:硫酸浓度为 1.0 mol/L,反应温度为 5℃,搅拌转速为 900 r/min 以及反应时间为 10 min。

(2) 根据上述适宜条件进行反应,所得粉体中有 85 % 颗粒的短轴尺寸介于 50 ~ 60 nm 之间、长径比 80 % 为 20 ~ 35 之间,且具有分布较窄的针状超细硫酸沙丁胺醇颗粒。

(3) 反应产物经 IR, XRD, UV 分析表明,结晶得到的超细硫酸沙丁胺醇超细颗粒的纯度达到 98 % 以上,符合中华人民共和国药典和英国药典要求。

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, 316 - 317; 870 - 872
- [2] British pharmacopoeia commissin. British pharmacopoeia [M]. London: HMSO, 1993, 585, 1371, 1604
- [3] Weda M, Zanen P, De Boer A H. Equivalence testing of salbutamol dry powder inhalers: in vitro impaction results versus in vivo efficacy[J]. Int J Pharm, 2002, 249(1 - 2): 247 - 255

(下转第 8 页)

perimental systems were CO_2 -air-water and CO_2 -air-NaOH aqueous. The overall mass transfer coefficients were tested at various gas and liquid flow velocities. Based on the analysis of the experimental results by the gas-liquid reaction theory, the mass transfer coefficients in gas phase were determined. The mathematical correlation, $Sh = 0.0038 Re^{0.44} Sc^{0.33}$, of mass transfer coefficient of gas phase in hollow fiber membrane lumen was obtained through regression. The results from the model were in good agreement with the experimental data.

Key words: hollow fiber membrane module; mass transfer; gas absorption; mathematics correlation

(责任编辑 云志学)

(上接第 3 页)

- [4] Ashurst I C. Metered dose inhaler for albuterol [P]. USA, 6131566. 2000-10-17
- [5] 陈芬儿, 余红霞, 万江陵, 等. 硫酸沙丁胺醇的合成研究 [J]. 中国药物化学杂志, 1993, 5(3): 215 - 217
- [6] 秦红, 何伍, 罗宣德. 沙丁胺醇合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(4): 189 - 190
- [7] Esther B, Nicholas I C, Robert S T, *et al.* A short synthesis of albuterol [J]. Synthesis, 1988, 2(13): 960
- [8] Reverchon E, Della Porta G, Pallado P. Supercritical antisolvent precipitation of salbutamol microparticles [J]. Powder Technol, 2001, 114 (1 - 3): 17 - 22
- [9] 张克从, 张乐惠. 晶体生长 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1981
- [10] Michael R. Violanto, Harry W. Fishcher. Method for making uniformly sized particles from water-insoluble organic compounds [P]. USA, 4826689. 1989-05-02

Optimization of process conditions for preparation of salbutamol sulfate ultrafine particles by orthogonal test

Xu Jing¹ Liu Xiao-lin¹ Lei Ji-xia¹ Chen Jian-feng¹ Jimmy Yun²

(1. Research Center of the Ministry of Education for High Gravity Engineering and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China; 2. Nanomaterials Technology Pte Ltd, Singapore 139944, Singapore)

Abstract: It is well known that ultrafine salbutamol sulfate drug particles have higher bioavailability than larger particles. A novel reactive precipitation process was used to prepare ultra-fine salbutamol sulfate powders. In this work, salbutamol and sulphuric acids were used as reactants and isopropanol was used as a solvent. The effects of the concentration of sulphuric acid, reaction temperature, stirring speed and the reaction time on the particle size and the product yield of ultrafine salbutamol sulfate were investigated by orthogonal test. The ultrafine particles of salbutamol sulfate can be obtained and their particle sizes can be well-controlled under following optimized conditions i. e. the sulphuric acid concentration of 1.0 mol/L, reaction temperature of 5, stirring speed of 900 r/min and reaction time of 10 min. The particles are needle-shaped, with mean short diameter of 50 ~ 60 nm, average aspect ratio of 20 ~ 35 and narrow particle size distribution. The product purity is more than 98% and its yield reaches 95.0%. All those characteristics were in accord with Chinese Pharmacopoeia (2002) and B. P. (1993). The operation of the experiment was very simple, and the particles were separated easily.

Key words: salbutamol sulfate; reactive precipitation; ultra-fine particles; orthogonal test

(责任编辑 云志学)