

超细头孢拉定的超重力法制备及制剂研究

钟杰 杨雁 沈志刚 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: 在传统结晶工艺的基础上,在结晶沉淀剂中加入丙酮,利用超重力法制备超细头孢拉定,对得到的产品的形貌和晶体结构分别用扫描电镜(SEM)和X射线衍射分析(XRD)进行表征,并研究了超细头孢拉定在混悬剂和注射剂两种剂型上的应用及其抑菌性能。通过SEM可以看出超细头孢拉定的粒度明显减小,粒度分布变窄,比表面积由 $2.95\text{ m}^2/\text{g}$ 增加至 $10.87\text{ m}^2/\text{g}$;由XRD图谱可以看出晶体结构没有发生变化,但药物粉体的结晶度降低。超细头孢拉定注射剂的溶解时间缩短,当助溶剂精氨酸的用量减少了29%时,依然可以在较短的时间内完全溶解;超细头孢拉定混悬剂也显示了很好的沉降效果,说明超细头孢拉定在注射剂和混悬剂两种剂型上有很好的应用前景。此外超细头孢拉定还显示了相对稳定的较强抑菌性能。

关键词: 头孢拉定;超细;注射剂;混悬剂

中图分类号: TQ465.91

头孢拉定是第一代头孢菌素类广谱抗生素药物,对耐药金葡菌和耐其他一些广谱抗菌素的肺炎雷白杆菌有较强的杀菌作用。目前广泛应用于临床治疗呼吸系统、消化系统感染等。头孢拉定略溶于水,溶解速率低,用于注射剂时必须添加精氨酸或无水碳酸钠作为助溶剂增加其溶解度。这些助溶剂都存在一定的毒副作用,因此需要在保证注射剂较快溶解的同时,减小甚至完全淘汰助溶剂。

药物粉体颗粒超细化是增加药物溶解速率的一个有效方法。根据Noyes-Whitney方程,药物的溶解速率与药物粉体的比表面积成正比,减小药物颗粒粒径,可以增大其比表面积,从而提高溶解速率及生物利用度,同时,减小粒度还可以增加药物粉体的溶解度^[1]。

目前常用的药物超细化技术包括利用高剪切力将粗大颗粒机械粉碎的球磨法,高压均质法^[1-2]、超临界技术^[3-4]等。这些方法存在收率低,设备投资高,难以工业化等缺点。沉淀法^[5]由于其低成本、易操作、易工业放大等优点显示出良好的应用前景。传统的沉淀法多采用搅拌釜反应器,产品普遍存在

粒径大、粒度分布宽、晶体成核后继续生长等问题。超重力反应器由于极大强化了微观混合,已用于制备纳米碳酸钙等^[6]多种无机纳米材料。沈志刚^[7]等采用传统头孢拉定结晶工艺已在超重力反应器中制备出微米级头孢拉定粉体。

杨雁^[8]等在传统头孢拉定结晶工艺基础上加入丙酮抑制头孢拉定的继续生长,取得了明显的效果。本文在其烧杯实验的基础上,利用超重力反应器制备出超细头孢拉定,并对其表征,研究了超细头孢拉定在注射剂及混悬剂两种剂型上的应用及抑菌性能。

1 实验部分

1.1 实验试剂与仪器

市售头孢拉定原料液,华北制药集团倍达有限公司提供;精氨酸、三乙胺、丙酮、盐酸等试剂均由华北制药集团倍达有限公司提供。

S250M K3型扫描电子显微镜(SEM,英国剑桥);XRD-6000型X射线衍射仪(日本岛津);紫外分光光度计(UV-2501,日本岛津);ASAP2010-M物理吸附仪(Micromeritics,美国)。

1.2 超细头孢拉定的制备

制备工艺流程见图1。有关超重力反应器更详细的内容参见相关文献^[6]。取适量原料液向其中滴加三乙胺调pH值至5左右,确定三乙胺用量。将适量三乙胺与丙酮混合液和头孢拉定原料液分别

收稿日期: 2005-03-14

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

第一作者: 男,1970年生,讲师,博士生

*通讯联系人

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

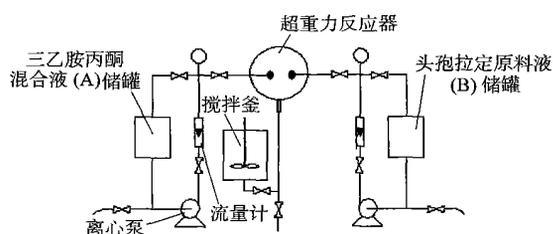


图 1 超重力法制备超细头孢拉定实验流程示意图

Fig. 1 Schematic representation of high gravity apparatus for cephradine particle precipitation

倒入各自的储罐中(头孢拉定原料液与丙酮的体积比为 1:3)。将两股料液分别由各自的泵打入超重力反应器中,充分混合,反应,头孢拉定产物浆料的 pH 值为 5.0,将浆料迅速抽滤,同时用丙酮洗涤,得到的头孢拉定晶体在 40~50℃ 下真空干燥,即得超细头孢拉定产品。

1.3 产品表征

超细化前后头孢拉定形貌用 SEM 分析,用 XRD 确定超细化前后头孢拉定的晶体结构是否发生变化。并测试头孢镰定比表面积的变化。

1.4 超细化头孢拉定制剂应用研究

头孢拉定注射剂溶解时间的测定:根据《中国药典 2000 版(二部)》^[9]确定头孢拉定实验用量为每瓶 0.5 g,按照精氨酸质量与头孢拉定质量比为 1:2,1:2.2,1:2.5,1:2.8 和 1:2.9 分别将精氨酸与头孢拉定装入试剂瓶中后混合均匀。室温下加入 5 mL 去离子水,然后将试剂瓶放置振荡器上振荡至药物颗粒完全溶解,记录所用时间。每个精氨酸用量下头孢拉定注射剂的溶解时间均测试 3 次,最后取其平均值。

头孢拉定混悬剂沉降实验:按照药典的方法测试混悬剂的沉降体积比。将头孢拉定和助悬剂混匀,加入去离子水后密封,用力振摇 1 min,观察其沉降情况。实验时头孢拉定的质量浓度为 25 mg/mL。

抑菌性能的研究:菌种选用大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。培养基配制好后,于灭菌锅中 120℃ 下灭菌 20 min,灭菌后待冷却至适宜温度于无菌室倒入培养皿中,倒置培养 1 d,取未被污染的培养皿使用。取适量的培养好的金黄色葡萄球菌或大肠杆菌的菌悬液涂平板。将头孢拉定粉体稀释配成适宜浓度溶液,用贴片法测试药物的抑菌性能,每个培养皿贴 3 个滤纸片。在 37℃ 恒温箱倒置培养 1 d,培养皿取出后测量抑菌圈的直径。

2 结果与讨论

2.1 头孢拉定的产品表征

超细化前后头孢拉定的电镜照片见图 2。从电镜照片可以看出,超细化后头孢拉定的颗粒宽度减

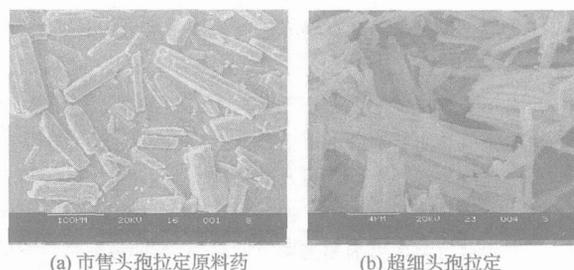


图 2 头孢拉定扫描电镜照片

Fig. 2 SEM photographs of commercial crude cephradine and ultrafine cephradine

小至 500 nm 左右,粒度分布窄。而市售头孢拉定原料药的颗粒宽度在 20~70 μm 左右,且粒度分布宽。超细化后头孢拉定的比表面积由 2.95 m²/g 增加至 10.87 m²/g。沈志刚等^[7]采用传统头孢拉定结晶工艺在超重力反应器中制备头孢拉定过程中,由于头孢拉定成核速率较慢,而生长速率较快,很难抑制头孢拉定晶体的生长,因此只能得到微米级头孢拉定。本文在传统结晶工艺的基础上,结晶沉淀剂由单一的三乙胺改为三乙胺与丙酮的混合液在超重力反应器中进行结晶。头孢拉定不溶于丙酮,丙酮作为反溶剂,与原料液混合时可以加大头孢拉定的过饱和度,加快晶核的生成。同时,丙酮与原料液混合后可以降低原料液的浓度,从而抑制头孢拉定晶体的继续生长。得到的头孢拉定粒度(宽度)在 500 nm 左右,明显减小。由于超重力反应器较强的微观混合,制备得到的头孢拉定粒度分别更窄。

从 XRD 图谱(图 3)可知,二者的主要出峰位置一致,说明超细化前后头孢拉定的晶体结构没有发生变化。但超细化后头孢拉定的峰强度明显减小,半峰宽增加,说明超细头孢拉定粒度减小,结晶度降低。而药物粉体结晶度的降低可以增加药物的生物利用度。

2.2 头孢拉定注射剂溶解时间的测定

图 4 为不同添加量的精氨酸与头孢拉定配伍后其溶解时间的变化。从图 4 可以看出,按照注射剂一般的配伍用量(精氨酸与头孢拉定的质量比为 1:2),超细头孢拉定注射剂的溶解时间比市售产品快约 3 min,超细化产品可以在 30 s 左右溶解。当精氨

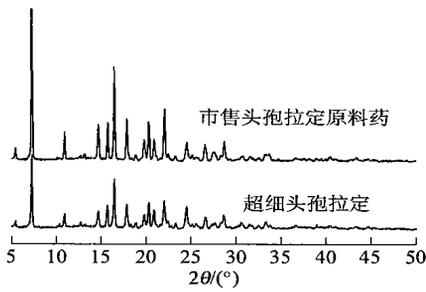


图 3 头孢拉定 XRD 图谱

Fig. 3 XRD patterns of commercial crude cephradine and ultrafine cephradine

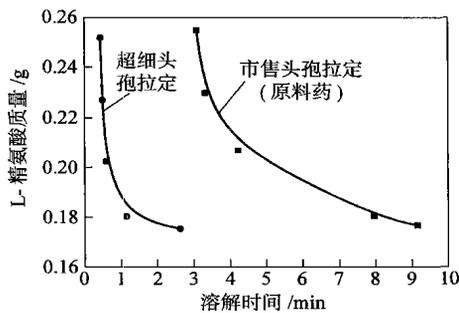


图 4 头孢拉定注射剂溶解时间图

Fig. 4 Dissolving time of cephradine for injection

酸用量减少了配伍用量的 29% 时,超细头孢拉定注射剂完全溶解的时间为 1 min 左右,而此时市售产品的溶解时间约为 8 min。不同精氨酸用量配制成的注射剂的 pH 值经测试符合用药标准。由此可见,超细头孢拉定可以大大减少助溶剂精氨酸的用量,这样既可以降低头孢拉定注射剂的成本,也可以减小精氨酸的毒副作用。

2.3 头孢拉定干混悬剂研究

图 5 为以相同量的羟乙基纤维素作为助悬剂时

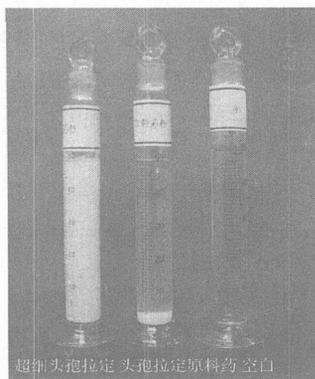


图 5 混悬剂的沉降结果

Fig. 5 Sedimentation experiment of cephradine suspension

3 h 后头孢拉定混悬剂的沉降照片。从图 5 中可以看出,3 h 后超细头孢拉定混悬剂基本未沉降,而市售产品已基本沉降完全。可见用超细头孢拉定制成的混悬剂的混悬状况良好。

超细化药物容易分散在液体介质而且保持相对稳定,因此难溶性药物在经过超细化后制成混悬剂型比较适宜,特别是制备成纳米混悬液,由于纳米混悬液的粘附性好,可以提高生物利用度和吸收度,并能创造良好的给药途径。

2.4 抑菌性能的研究

本文设计一组简单的体外测试药物杀菌性能的实验,对比研究了超细化前后药物的抑菌性能,实验选择金黄色葡萄球菌和大肠杆菌作为测试对象,其实验结果见表 1 和 2。

表 1 头孢拉定对金黄色葡萄球菌的抑菌结果

Table 1 Bacteriostasis ability of cephradine to staphylococcus aureus

检测项目	超细头孢拉定	市售头孢拉定
抑菌圈的平均直径/mm	21.67	18.83

表 2 头孢拉定对大肠杆菌的抑菌结果

Table 2 Bacteriostasis ability of cephradine to colibacillus

检测项目	超细头孢拉定	市售头孢拉定
抑菌圈的平均直径/mm	19.5	16.83

抑菌圈越大代表其抑菌性能越强。由大肠杆菌和金黄色葡萄球菌两组抑菌圈的测试结果可以看到:用超细头孢拉定比用常规产品得到的抑菌圈大,体现出超细头孢拉定较强的抑菌特性。实验中还发现超细头孢拉定抑菌性能相对稳定。抑菌性能的研究显示了超细头孢拉定潜在的医用优势。

3 结论

(1) 在传统结晶工艺的基础上,结晶沉淀剂由单一的三乙胺改为三乙胺与丙酮的混合液,在超重力反应器中制备超细头孢拉定。超细后头孢拉定的粒度由 20 ~ 70 μm 左右减小至 500 nm 左右,比表面积由 2.95 m²/g 增加至 10.87 m²/g,并且其晶体结构没有发生变化。

(2) 超细头孢拉定注射剂的溶解时间更短,并且当助溶剂精氨酸的用量可以减少 29%,依然能够在 1 min 左右溶解,可降低注射头孢拉定的成本,减小精氨酸引起的毒副作用。

(3) 超细头孢拉定应用于混悬剂时显示出良好的混悬效果。说明超细头孢拉定在注射剂及干混悬剂这两种剂型上有良好的应用前景。

(4) 超细头孢拉定也显示出较强的抑菌性能和相对稳定的抑菌特性。

参 考 文 献

- [1] 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]. *Adv Drug Deliver Rew*, 2001, 47:3 - 19.
- [2] Liversidge G G, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats[J]. *Int J of Pharm*, 1995, 125: 309 - 313.
- [3] Reverchon E, Marco I D, Porta G D. Rifampicin microparticles production by supercritical antisolvent precipitation[J]. *Int J of Pharm*, 2002, 243: 83 - 91.
- [4] Chattopadhyay P, Gupta R B. Production of griseofulvin nanoparticles using supercritical CO₂ antisolvent with enhanced mass transfer[J]. *Int J of Pharm*, 2001, 228: 19 - 31.
- [5] Cushing B L, Kolesnichenko V L, O'Connor C J. Recent advances in the liquid-phase syntheses of inorganic nanoparticles[J]. *Chem Rev*, 2004, 104: 3893 - 3946.
- [6] Chen J F, Wang Y H, Guo F, *et al.* Synthesis of nanoparticles with novel technology: high gravity reactive precipitation[J]. *Ind Eng Chem Res*, 2000, 39: 948 - 954.
- [7] 沈志刚, 陈建峰, 钟杰, 等. 超重力法制备超细头孢拉定抗生素药物及其特性[J]. *中国药学杂志*, 2004, 39: 36 - 39.
- [8] 杨雁, 钟杰, 沈志刚, 等. 头孢拉定微粉化的研究[J]. *北京化工大学学报*, 2004, 31(3): 15 - 17.
- [9] 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.

Characteristics and application of ultrafine cephadrine

ZHONG Jie YANG Yan SHEN Zhi-gang 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: The paper described a novel method of crystallization for cephadrine, by which ultrafine cephadrine was prepared in High Gravity Reactor (HGR) on the basis of the conventional technique with acetone used as the antisolvent. The morphology and the crystal structure of the ultrafine cephadrine were characterized by Scanning Electron Microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD). The ultrafine cephadrine was investigated as injection and suspension. The application performance and the bacteriostasis ability of the ultrafine cephadrine were studied individually. The study indicated that after micronization, the particle size decreased, the range of particle size distribution became narrower through SEM observations, and the specific surface area was increased from 2.95 m²/g to 10.87 m²/g. From the XRD spectrum, no crystal structure variation of the ultrafine cephadrine could be found compared with the original one, but the crystallinity of powder was reduced. The dissolution time of the ultrafine cephadrine injection was shorten, and correspondingly the amount of arginine as a solutizer was reduced by 29%. Furthermore, the sedimentation experiment showed the good effect of the ultrafine cephadrine suspension. This would find wide applications in ultrafine cephadrine injection and suspension in future. At the same time, the strong and stable bacteriostasis ability of the ultrafine cephadrine was presented.

Key words: cephadrine; ultrafine; injection; suspension