



# 强化液相沉淀微观混合制备药物纳微颗粒

陈 博, 黄永鹏, 钟 辉, 焦剑岚, 邹传品

(防化研究院, 北京 102205)

**摘要** 采用反溶剂和反应沉淀方法, 利用微通道反应器和超重力反应器强化液相沉淀微观混合, 制备模型药物枸橼酸喷托维林纳微颗粒并分析颗粒性质。结果表明, 新型反应器能够通过强化液相沉淀微观混合制备得到药物纳微颗粒, 颗粒为片状结晶, 粒径在 100~200 nm, 制备过程中药物微观物相结构未发生改变, 其中反溶剂沉淀为快速物理过程, 适于强化微观混合, 超重力反应器具有最高的制备效率。

**关键词**: 液相沉淀; 微观混合; 枸橼酸喷托维林; 纳微颗粒; 新型反应器

中图分类号: TQ460.6 文献标志码: A

文章编号: 1008-5548(2017)06-0024-05

## Preparation of micro-nano drug particles by liquid phase precipitation with reinforced micromixing

CHEN Bo, HUANG Yongpeng, ZHONG Hui,  
JIAO Jianlan, ZOU Chuanpin

(Research Institute of Chemical Defense, Beijing 102205)

**Abstract**: Micro-nano particles of model drug pentoxyverine citrate were prepared by anti-solvent or reactive precipitation method. The micromixing of liquid phase precipitation was reinforced by micro-channel or high gravity reactor simultaneously. Properties of particles were analyzed. The results show that it is effective of modified reactors to prepare micro-nano particles by reinforced micromixing. Drug particles exhibit 100~200 nm flake crystal and remain stable microstructure. The reinforcement is adapted to anti-solvent precipitation as rapid physical process, and high gravity reactor has the highest preparation efficiency.

**Keywords**: liquid phase precipitation; micromixing; pentoxyverine citrate; micro-nano particle; modified reactor

收稿日期 2016-11-29, 修回日期 2017-09-27。

基金项目 国防预先研究项目 编号 1D4C21。

第一作者简介 陈 博(1983—)男, 博士研究生, 工程师, 研究方向为药物粉体制备与应用。E-mail: suixun76@sina.com。

通信作者简介 邹传品(1971—)男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物合成与评价。E-mail: zou404@gmail.com。

当药物制剂单元的颗粒粒径减小至纳微尺度(1~1 000 nm)时, 在药物传递、释放和吸收上具有显著的优点<sup>[1-3]</sup>。根据 Ostwald-Freundlich 方程, 难溶性药物的溶解度会随纳微颗粒粒径的减小而增大; 根据 Noyes-Whitney 方程, 纳微颗粒可以有效提高药物溶出速率和生物利用度, 减小药物用量和毒副作用, 纳微颗粒比表面积显著增大, 因周期性边界条件被破坏而缺少邻、配位原子的表面原子比例增大, 药物活性增强, 起效速率增快, 纳微颗粒具有生物粘附效应, 能够提高药物滞留时间并更易于透过组织间隙和人体屏障。

制备纳微颗粒通常有超细粉碎和成核生长 2 种技术途径<sup>[4]</sup>, 液相沉淀是成核生长途径中的主要方法, 其中应用最广泛的为反应沉淀与反溶剂沉淀, 原理是通过溶剂混合(物理过程)或化学反应(化学过程)改变药物在分散介质中的溶解度, 从而产生过饱和度, 推动晶核的产生与生长。液相沉淀的流体混合从尺度上可分为宏观、介观和微观混合<sup>[5-6]</sup>, 其中微观混合是流体混合的最后阶段, 实现物料在分子尺度上的均匀化, 化学反应以及成核过程均是在分子尺度上进行。液相沉淀法制备纳微颗粒, 难点在于粒径的控制, 控制粒径的核心在于强化微观混合。反应器内微观混合不足, 将导致局部过饱和度不均一, 而过饱和度是结晶的推动力, 推动力不同, 成核与生长出的颗粒性质便会存在差异。理想的液相沉淀状态是均相成核处于高度强化的微观混合区, 在过饱和度开始消耗之前, 体系即达到分子混匀状态, 体系中各部分过饱和度均一, 成核驱动力相同, 均相晶核的性质一致, 晶体生长处于平推流、无反混的宏观混匀区, 前期产生的大量晶核平稳均匀地同步长大。传统反应器难以达成理想的微观混合状态, 最直接的解决方案是设计并采用新型反应器强化微观混合<sup>[7-12]</sup>。

强化微观混合的效果还取决于物理或化学过程的转化速率<sup>[5, 13]</sup>。当沉淀动力学时间尺度远长于混合时间, 颗粒特性主要取决于物化参数而非混合条件。对于快速反应或成核过程, 在传统沉淀工艺或反应容器内, 沉淀速率远快于混合速率, 在得到均匀过饱和度和

之前,成核、生长以及团聚已经开始,此时强化微观混合效果显著。为了评价液相沉淀方法和新型反应器强化微观混合及制备纳微颗粒的适用性,本文中以枸橼酸喷托维林为代表药物,采用反溶剂和反应沉淀方法,利用分离再结合型、内交叉指型微通道反应器(以下简称微反应器)和超重力反应器强化微观混合,制备纳微颗粒并分析微粒性质。

## 1 实验

### 1.1 枸橼酸喷托维林

模型药物枸橼酸喷托维林,化学名为 1-苯基环戊烷羧酸-2-(2-二氨基乙氧基)乙酯枸橼酸盐,是非成瘾非麻醉性中枢及外周双相镇咳药物,课题组合成,纯度为 99.8%(质量分数)。室温下在石油醚、异丙醇、二氯甲烷中的溶解度分别为 0.0130、2.21、137 g/L。根据课题组此前研究,分析枸橼酸喷托维林结晶性质

如图 1 所示,其中限制面内铺展幅度的片状颗粒是制备粒径均匀纳微颗粒的理想目标<sup>[14]</sup>。

### 1.2 新型反应器

微通道和超重力反应器分别由大连微楷化学公司和北京化工大学研制并提供,反应器强化微观混合原理示意图见图 2。分离再结合型微反应器本质上是一种静态反应器,能够使两相流体在通过微通道时,因为通道内结构设计不断被分割与转向,从而实现充分微观混合。内交叉指型微反应器是传统 T 型或 Y 型微反应器的优化,能够更好地控制通道内两相流体的液层厚度,实现微尺度混合。超重力反应器借助内部转子的高速旋转,产生大于重力场数百倍至千倍的离心力场。在离心力的作用下,液体在高度分散、高度湍动和强烈混合的情况下被破碎成纳米级膜、丝和滴,产生巨大和快速更新的相界面,微观混合和传质过程得到极大强化<sup>[5,15]</sup>。

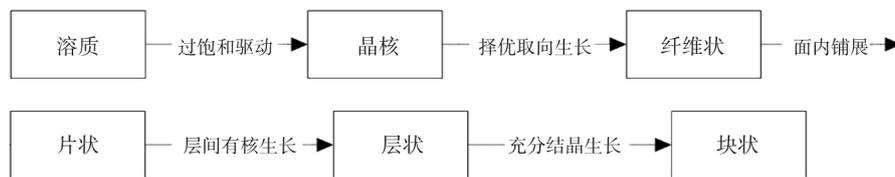
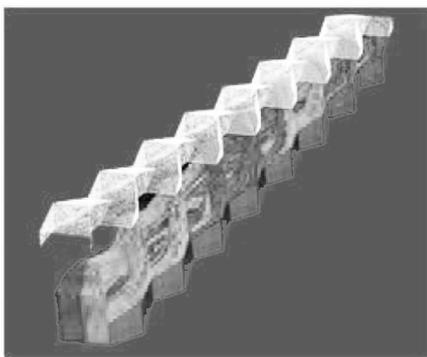


图 1 枸橼酸喷托维林结晶性质

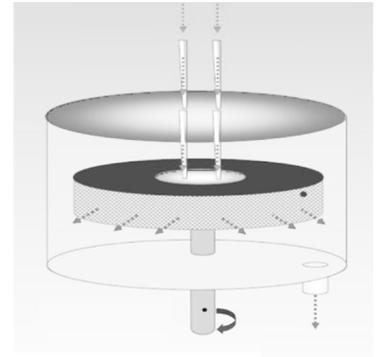
Fig. 1 Crystal characteristics of pentoxyverine citrate



a 分离再结合型微反应器



b 内交叉指型微反应器



c 超重力反应器

图 2 新型反应器强化微观混合示意图

Fig. 2 Reforced micromixing sketch maps of modified reactors

### 1.3 液相沉淀

反溶剂沉淀方法分别选择二氯甲烷和石油醚作为溶剂与反溶剂,药物二氯甲烷溶液的质量浓度为 100 g/L,溶液与反溶剂混合比例范围为 1:5~1:20(体积比,下同)。反应沉淀方法分别配制等物质的量浓度的喷托维林(5.60 g/L)和枸橼酸(3.24 g/L)的异丙醇溶液,混合比例为 1:1,混合与反应后枸橼酸喷托维

林质量浓度约为 4.42 g/L (2 倍过饱和度),能够提供结晶所需的过饱和度。

### 1.4 分析评价

采用 JEOL 公司的 JSM-6360 LV 型扫描电子显微镜(SEM)表征微观形貌;Malvern 公司的 Nano ZS90 纳米激光粒度分析仪测定平均粒径;Rigaku 公司的 D/max-rA 型 X 射线衍射(XRD)仪分析物相微观结构。

## 2 结果与讨论

### 2.1 分离再结合型微反应器制备纳微颗粒

在研究反溶剂沉淀过程中,溶液与反溶剂的混合比例分别选择 1:5、1:10 和 1:20 (制备样品标记为 A1—A3),两相流体总流量为 30 mL/min。实验现象显示,3 种混合比例下,微反应器出口料液均为乳白色的混悬液,能够保持稳定分散。当混合比例为 1:5 时,由于析出颗粒浓度过大,微通道有时会出现阻塞现象,造成通道内压力过大和流体反混;当混合比例为 1:10 和 1:20 时,制备过程顺畅。综合考虑反溶剂沉淀效果、有效成分浓度、后续工艺适用性等,认为 1:10 是优化的混合比例。样品为 A2 的微观形貌如图 3a 所示,颗粒为片状结晶,粒径为 100~200 nm。分析实验结果认为,反溶剂沉淀是一个快速的物理过程,易于利用新型反应器强化微观混合过程及制备纳微颗粒,制备工艺简单。

研究反应沉淀法过程中,根据实验现象反馈调节反应器内反应温度和每相液体流速等工艺条件

(制备样品标记为 B0—B4),反应条件及对应的实验现象如表 1 所示,样品 B1、B3、B4 微观形貌如图 3b—d 所示。分析实验结果认为,室温下喷托维林与枸橼酸的沉淀反应并非快速化学反应,具有较长的成核诱导期,所以当流体室温通过微反应器速率过快时,均相形核并未在微观混合区发生或进行完全,从而造成部分或整体成核过程与晶体生长过程均在宏观混合区完成,颗粒粒径增大,均一性差。最直接的优化方法是减缓液体流速和升高微反应器内温度,但反应液温度升高后同样会使生长过程中颗粒粒径显著增大,故此在反应器出口处增加带有冰水浴的延时管线,使晶体生长过程保持平稳和均匀。

### 2.2 内交叉指型微反应器制备纳微颗粒

按照样品 A2 与 B4 的制备条件,采用内交叉指型微反应器,利用反溶剂和反应沉淀法制备纳微颗粒(制备样品分别标记为 C 和 D),微观形貌如图 3e 和 3f 所示。样品 C 和 D 颗粒微观形貌均为片状结晶,粒径为 100~200 nm,其中样品 D 中有个别大颗粒存在。

表 1 反应沉淀法的反应条件与实验现象

Tab. 1 Experimental phenomenon and parameters of reactive precipitation method

样品	反应条件	实验现象
B0	室温,常规反应釜	3 min 开始结晶析出,此后颗粒浓度迅速增长,颗粒为粒径 1~2 mm 的片状结晶
B1	室温,流速 20 mL/min	30 s 开始结晶析出,能够稳定混悬,颗粒为大小不均匀的狭长片状结晶
B2	50 °C,流速 20 mL/min	10 s 开始结晶析出,迅速发生沉降
B3	50 °C,流速 5 mL/min	反应器出口处为混悬液,迅速发生沉降,颗粒为粒径 50~100 μm 片状结晶
B4	50 °C,流速 5 mL/min 增加带有冰水浴的延时管线	延时管线出口处为混悬液,能够稳定混悬,颗粒为粒径 100~200 nm 片状结晶

### 2.3 超重力反应器制备纳微颗粒

利用超重力反应器强化微观混合过程,设定转子转速为 2 000 r/min,反溶剂沉淀过程中溶剂与反溶剂的体积流量分别为 15、150 mL/min,两相流量均为 60 mL/min(制备样品分别标记为 E 和 F)。

实验现象表明,反溶剂沉淀所得样品为稳定分散的乳白色混悬液,能够长时间保持稳定混悬,颗粒微观形貌为粒径为 100~200 nm 的片状结晶(如图 3g 所示)。反应沉淀得到的料液在放置一段时间后才开始有沉淀产生,且反应不完全,此后药物依附于容器内壁异相成核与生长,结晶颗粒粒径为 1~2 mm,不适于制备纳微颗粒。

### 2.4 纳微颗粒微观结构分析

药物原样及液相沉淀制备纳微颗粒的 XRD 图谱

如图 4 所示。由图可知,在反溶剂与反应沉淀过程中,药物的微观物相结构并未发生改变。

### 2.5 反应器与制备工艺比较

采用各工艺条件所制备纳微颗粒平均粒径(含多分散指数 PDI)和流体处理量如表 2 所示。由表可以看出,3 种新型反应器均能够强化液相沉淀微观混合,制备得到纳微颗粒,其中超重力反应器仅适用于反溶剂沉淀方法,颗粒平均粒径为 100~200 nm,微观形貌为片状结晶。对于同一种反应器,反溶剂沉淀比反应沉淀工艺更简单,流体处理量更大,平均粒径更小,粒度分布范围也更窄。采用超重力反应器强化反溶剂沉淀微观混合,虽颗粒平均粒径略大于微反应器,但流体处理量大出一个数量级,制备效率高。

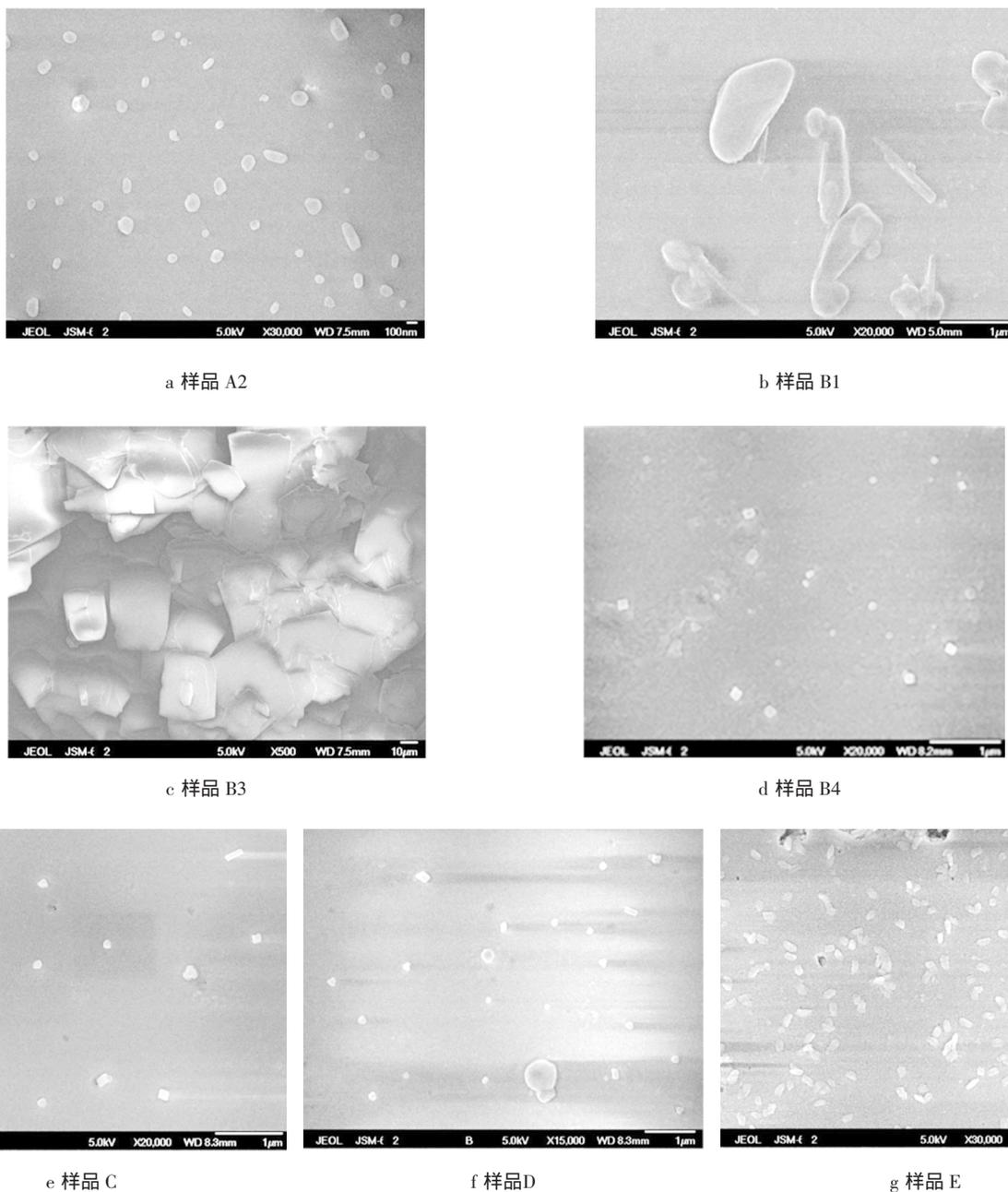


图 3 药物颗粒的微观形貌  
Fig. 3 Micro morphologies of drug particles

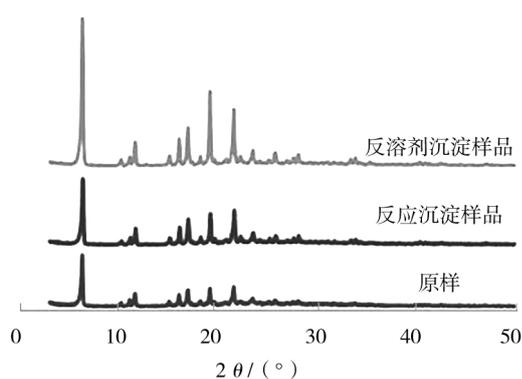


图 4 药物颗粒的 XRD 图谱  
Fig.4 XRD patterns of drug particles

表 2 纳微颗粒平均粒径和流体处理量

Tab. 2 Mean diameter of micro-nano particles and productivities of fluids

样品	平均粒径/nm	PDI	流体处理量/ (mL·min <sup>-1</sup> )
A2	128	0.253	30
B4	159	0.322	10
C	134	0.256	30
D	212	0.412	10
E	186	0.300	165
F	1~2 mm	---	120

(下转第 31 页)

· 颗粒制备 ·

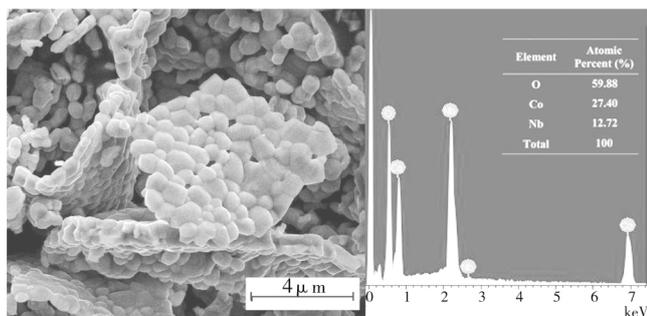


图 4 1 200 °C 下煅烧得到  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$  粉末的 EDS 分析图

Fig. 4 EDS analysis of  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$  powders sintered at 1 200 °C

### 3 结论

本研究采用溶胶-凝胶法以硝酸钴和五氧化二铌为原料,在 900 °C 的煅烧温度下成功制备了  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$  超细粉体。粉体结晶良好,晶体结构稳定,颗粒形貌大小均匀。该方法具有反应温和,操作方便,合成条件简单等优势,能够显著减少粉体的合成时间,并提高了其晶体化学纯度,这将有利于  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$  材料在多铁性领域的研究和发展。

#### 参考文献(References):

[1] 南策文. 多铁性材料研究进展及发展方向[J]. 中国科学: 技术科学, 2015, 45(4): 339-357.

- [2] 张大龙, 陈志伟, 黄伟川, 等. 层状类钙钛矿多铁性材料研究进展[J]. 硅酸盐学报, 2017, 45(12): 1707-1720.
- [3] 魏永星, 靳长清, 曾一明. 弛豫多铁性材料研究进展[J]. 无机材料学报, 2017, 32(10): 1009-1017.
- [4] 周凯. 多铁性材料磁电性质的理论综述[J]. 冶金丛刊, 2016(7): 97-98.
- [5] CAO Y M, YANG Y L, XIANG M L, et al. High-quality single crystal growth and spin flop of multiferroic  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$ [J]. Journal of Crystal Growth, 2015, 420: 90-93.
- [6] FANG Y, SONG Y Q, ZHOU W P, et al. Large magnetoelectric coupling in  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$ [J]. Scientific Reports, 2014, 4(4): 3860.
- [7] DHANASEKHER C, MISHRA SK, RAWAT R, et al. Coexistence of weak ferromagnetism with magnetoelectric coupling in Fe substituted  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$ [J]. Journal of Alloys and Compounds, 2017, 726(5): 148-153.
- [8] YIN L H, ZOU Y M, YANG J, et al. Colossal magnetodielectric effect and spin flop in magnetoelectric  $\text{Co}_4\text{Nb}_2\text{O}_9$  crystal[J]. Applied Physics Letters, 2016, 109(3): 2905-2909.
- [9] 王娟, 李晨, 徐博. 溶胶-凝胶法的基本原理、发展及应用现状[J]. 化学工业与工程, 2009, 26(3): 273-277.
- [10] 甘云庆. 固体烧结法和溶胶-凝胶法制备铁酸铋[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2015.
- [11] 王仲明. 溶胶-凝胶法制备  $(\text{Ba}_{0.05}\text{Ca}_{0.15})(\text{Zr}_{0.1}\text{Ti}_{0.9})\text{O}_3$  基压电陶瓷及其低温烧结行为研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2016.
- [12] 李双明, 刘慧, 于三三, 等. 柠檬酸溶胶-凝胶法制备纳米铜[J]. 中国粉体技术, 2013, 19(6): 49-53.
- [13] 宋伟, 王暄, 张冬, 等. 多铁材料  $\text{BiFeO}_3$  的制备与表征[J]. 无机材料学报, 2012, 27(10): 1053-1057.
- [14] 李兆喜, 谭颖, 沈春英. 溶胶-凝胶法制备  $\text{Ba}_{0.95}\text{Sm}_{0.05}\text{Ti}_{18}\text{O}_{54}$  微波介电陶瓷粉体[J]. 中国粉体技术, 2010, 16(5): 12-14.

(上接第 27 页)

### 3 结论

利用分离再结合型、内交叉指型微反应器和超重力反应器等新型反应器,能够强化液相沉淀的微观混合,制备出枸橼酸喷托维林纳微颗粒,药物颗粒为平均粒径为 100~200 nm 的片状结晶,制备过程中药物微观物相结构不发生改变。

反溶剂沉淀为快速物理过程,适于强化微观混合,工艺条件简单,平均粒径与粒度分布均优于反应沉淀,喷托维林与枸橼酸的化学反应沉淀具有较长的成核诱导期,制备纳微颗粒需要控制晶体成核与生长条件。采用超重力反应器强化反溶剂沉淀制备枸橼酸喷托维林纳微颗粒,具有较高的制备效率。

#### 参考文献(References):

- [1] MIHRANYAN A, STROME M. Solubility of fractal nanoparticles[J]. Surface Science, 2007, 601(2): 315-319.
- [2] GUPTA R B, KOMPILLA U B. 纳米粒给药系统[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 10-13.
- [3] 马一星, 叶青. 突破血脑屏障纳米药物递送系统的研究进展[J]. 中国药事, 2016, 30(2): 141-149.

- [4] 李凤生, 刘宏英, 陈静, 等. 微纳米粉体技术理论基础[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 8.
- [5] 赵宏. 超重力法制备纳微结构药物颗粒及其调控机理研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2009.
- [6] 邹海魁, 初广文, 向阳, 等. 超重力反应强化技术最新进展[J]. 化工学报, 2015, 66(8): 2805-2809.
- [7] EHRFELD W, HESSEL V, LOWE H. 微反应器——现代化学中的新技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 8.
- [8] 付强. 一种新型分合式微混合器的结构设计和试验研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2016.
- [9] 刘孟涛. 微通道反应器构建难溶性口服药物纳米分散体[D]. 北京: 北京化工大学, 2016.
- [10] 程丹. 集束式对流微通道反应器的微观混合性能研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2016.
- [11] 李明. 微混合器的混合性能实验研究及其设计与应用[D]. 大连: 大连理工大学, 2016.
- [12] 肖水云, 李鸣, 杨大勇. T 型微混合器内混合强化的数值模拟[J]. 应用数学与力学, 2016, 37(3): 301-310.
- [13] 李永强. 快速反应体系中流体微观混合机理的研究[D]. 湘潭: 湘潭大学, 2015.
- [14] 陈博, 钟辉, 焦剑岚, 等. 制备工艺对枸橼酸喷托维林微粉微观结构和形貌影响[C]// 第九届全国超临界流体技术学术及应用研讨会论文集, 遵义: 中国化工学会化学工程专业委员会, 2012: 121-122.
- [15] 董振锋, 刘雪丹, 张建军. 超重力反溶剂沉淀法制备阿霉素纳米药物及其性能研究[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2016, 43(5): 8-13.