



喷雾干燥工艺制备枸橼酸喷托维林微粉

陈 博, 钟 辉, 黄永鹏, 焦剑岚, 邹传品

(防化研究院, 北京 102205)

摘要:采用喷雾干燥工艺制备枸橼酸喷托维林微粉,设计正交实验分析各工艺参数对微粉粒度分布的影响,优化工艺条件;利用 X 射线衍射与扫描电子显微镜表征微粉的微观结构和微观形貌,分析化合物的结晶过程。结果表明:枸橼酸喷托维林微粉最佳喷雾干燥工艺条件是料液中药物的质量浓度为 0.03 g/mL,入口温度为 170 ℃,进液速率为 400 mL/h;喷雾干燥过程中,料液中悬浊颗粒物相结构不发生改变,微观形貌呈片状;溶质状态药物在固-液界面处晶态生长,或以非晶态析出,后者微观形貌主要为球形颗粒。

关键词:喷雾干燥;枸橼酸喷托维林;粒度分布;微观结构;微观形貌

中图分类号:R283.6 文献标志码:A

文章编号:1008-5548(2015)06-0043-04

Preparation of Superfine Pentoxifyverine Citrate Powders by Spray Drying Process

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

(Research Institute of Chemical Defense, Beijing 102205, China)

Abstract: Superfine pentoxifyverine citrate powders were prepared by spray drying process. Orthogonal experiments were designed to research the effect of technical parameters on particle size distribution and optimize the preparation process. Micro-structure and micro-morphology of the superfine powders were studied by XRD and SEM, and the process of crystallization was analyzed. The results show that the optimum process conditions for superfine pentoxifyverine citrate powders are that the mass concentration in drug suspension is 0.03 g/mL, the input temperature is 170 ℃, and the spray rate is 400 mL/h. During the spray drying process, the phase structure of previous pentoxifyverine citrate of solid state does not change, and the particles exhibit flake shape. Part of solute remains the initial phase structure and crystallizes at liquid-solid interface, and the phase structure of others changes into amorphous state, micro-morphology of the later mainly presents spherical particles.

Keywords: spray drying; pentoxifyverine citrate; particle size distribution; micro-structure; micro-morphology

收稿日期:2014-11-19,修回日期:2015-01-03。

基金项目:国防预先研究项目。

第一作者简介:陈博(1983—),男,工程师,博士研究生,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,研究方向为药物合成与评价。E-mail:zou404@gmail.com。

作为一种应用广泛的非成瘾性镇咳药,枸橼酸喷托维林不仅对呼吸中枢有直接抑制作用,而且还有微弱的阿托品作用,可以轻度抑制支气管内的感受器,减弱咳嗽反射,并可松弛痉挛的支气管平滑肌,减小气道阻力。呼吸道给药制剂相比于目前普遍使用的口服制剂,在药理学、药动学和药效学等方面具有独特的优越性,如给药方便、直接,药物交换距离短,膜通透性高,吸收表面积大,局部酶活性较低,避免肝脏首过效应等^[1-2]。制备粒径小于 10 μm 的药物微粉是有效实现呼吸道给药的关键技术之一,一般吸入效果最佳的微粉粒径为 0.5~5 μm^[3-4]。

喷雾干燥同时具备造粒和干燥过程,喷雾干燥技术是较大规模制备超细粉体的有效方法,可以制得质量均一、重复性良好的粉料,并且有利于自动化、连续化生产^[5]。

本文中采用喷雾干燥工艺制备枸橼酸喷托维林微粉,通过设计正交实验分析喷雾干燥过程中料液所含化合物的浓度、入口温度、进液速率等各工艺参数对制得微粉粒度分布的影响,优化工艺条件,并利用 X 射线衍射与扫描电子显微镜表征微粉的微观结构和微观形貌,分析化合物的结晶过程。

1 实验

1.1 初始样品

枸橼酸喷托维林原药为自制,纯度(质量分数)大于 99%,单一杂质质量分数小于 0.5%,重结晶后研磨,备用;宏观形貌为白色粉末,微观形貌如(见图 1)为不规则块状颗粒,每个块状颗粒又表现出层状结构;物相组成(见图 2)单一,结晶度较高;经粒度分布测试可得, $d_{10}=3.055 \mu\text{m}$, $d_{50}=23.515 \mu\text{m}$, $d_{90}=206.257 \mu\text{m}$,粒度分布较宽,其中特征粒径 d_{10} 是累积体积分数为 10%时对应的颗粒粒径,以此类推。

1.2 喷雾干燥设备及流程

采用小型喷雾干燥仪(B-290型,瑞士 BÜCHI 公司)进行喷雾干燥,工艺流程如图 3 所示。以纯净水为分散介质配置悬浊体系料液,料液处理工艺为超声 15 min,剪切乳化 20 min(转速为 12 000 r/min)。

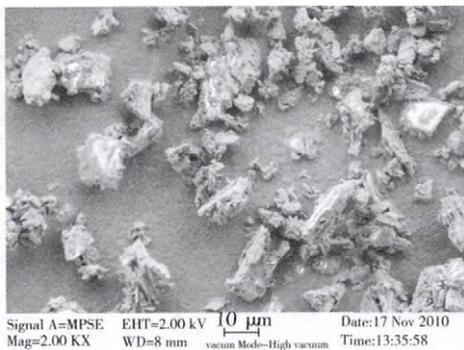


图 1 初始枸橼酸喷托维林样品的扫描电子显微镜图像
Fig. 1 SEM image of initial sample of pentoxyverine citrate

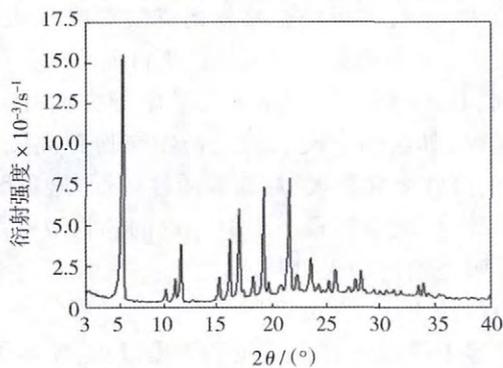


图 2 初始枸橼酸喷托维林样品的 X 射线衍射谱图
Fig. 2 XRD pattern of initial sample of pentoxyverine citrate

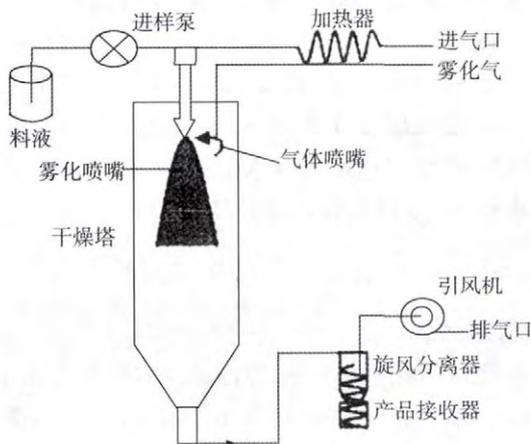


图 3 喷雾干燥工艺流程示意图
Fig. 3 Sketch map of spray drying process

1.3 粉体性能分析

采用激光粒度分析仪 (Mastersizer 2000 型, 英国 Malvern 公司) 干法测定微粉粒度分布; 采用扫描电子显微镜 (S4800 型, 日本 Hitachi 公司; 1530VP 型, 德国 LEO 公司) 表征微粉微观形貌; 采用 X 射线衍射仪 (D/max-rA 型, 日本 Rigaku 公司) 分析物相微观结构。

2 结果与讨论

2.1 工艺参数对微粉粒度分布影响

以料液中化合物浓度、喷雾干燥仪入口温度和进液速率为影响因素, 设计 3 水平正交实验, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表, 进行 9 组实验, 每组实验重复 2 次, 取平均值, 分别以微粉中粒径小于 5、10 μm 的颗粒累积体积分数为评价指标, 结果如表 1 所示。由表可知: 以微粉中粒径小于 5 μm 的颗粒累积体积分数为评价指标时, 在喷雾干燥各工艺参数中, 料液中化合物浓度为微粉粒度分布最显著的影响因素, 入口温度次之, 进液速率影响最小, 各影响因素差异性显著; 以微粉中粒径小于 10 μm 的颗粒累积体积分数为评价指标时, 入口温度为微粉粒度分布最显著的影响因素, 进液速率次之, 化合物浓度影响最小, 各影响因素差异不明显; 两者显示的最佳工艺条件均为化合物的质量浓度是 0.03 g/mL, 入口温度是 170 $^{\circ}\text{C}$, 进液速率是 400 mL/h, 即实验 2 对应的参数。还可以看出, 在能够保证雾化效果和干燥速率的前提下, 在一定区间内调节料液中化合物浓度、入口温度、进液速率, 微粉均能满足 $d_{80} < 10 \mu\text{m}$ 的粒度分布, 但是采用低过饱和度悬浊体系, 料液中悬浊粒子颗粒细小、均匀而稳定分布, 更利于制得粒径小于 5 μm 的颗粒。

实验 2 制得微粉样品的粒度分布如图 4 所示, 其中 $d_{10}=1.553 \mu\text{m}$, $d_{50}=3.153 \mu\text{m}$, $d_{90}=6.624 \mu\text{m}$ 。

2.2 微观形貌分析

以实验 2、4 制得的微粉样品为代表样品, 微观形貌如图 5 所示。由图可知: 采用喷雾干燥工艺制备枸橼酸喷托维林微粉, 在采用较小质量浓度悬浊体系的条件下, 微粉微观形貌主要为球形颗粒, 颗粒外壳存在孔洞或为空心结构; 在采用较大质量浓度悬浊体系的条件下, 微粉微观形貌为片状颗粒与球状颗粒并存。

2.3 微观结构分析

实验 2、4 制得微粉样品的 X 射线衍射 (XRD) 谱图如图 6 所示。由图可知: 采用较小质量浓度悬浊体系喷雾干燥时, 化合物结晶度显著降低, 特征峰虽未发生明显改变, 但有较大比例的非晶态化合物产生; 采用较大质量浓度悬浊体系喷雾干燥时, 化合物的结晶度低于原样的, 但特征峰位置与相对强度与原样的非常一致, 非晶态化合物所占比例显著减小。

2.4 干燥过程分析

喷雾干燥工艺具体过程如下: 热干燥介质从干燥塔顶部进入, 料液同时经雾化喷嘴喷射成极小的球形雾滴, 落入一定流速的热气流中进行热交换。由于雾滴微小, 因此表面积与体积的比很大, 使溶剂迅速蒸发, 瞬间完成干燥与成粒, 干燥产品与干燥介质分离。

表 1 $L_9(3^4)$ 正交实验设计表及实验结果
Tab. 1 $L_9(3^4)$ orthogonal design and results

实验编号	质量浓度/(g·mL ⁻¹)	空白因素	入口温度/°C	进液速率/(g·mL ⁻¹)	累积体积分数/%	
					粒径小于 5 μm	粒径小于 10 μm
1	0.03	1	150	200	65.57	87.56
2	0.03	2	170	400	78.37	97.75
3	0.03	3	190	600	60.43	87.33
4	0.05	1	170	600	62.84	90.97
5	0.05	2	190	200	45.29	83.50
6	0.05	3	150	400	64.23	92.32
7	0.07	1	190	400	42.40	82.15
8	0.07	2	150	600	56.67	90.31
9	0.07	3	170	200	49.36	83.48
K_1	204.37/272.64	170.81/260.68	186.47/270.19	160.22/254.54		
K_2	172.36/266.79	180.33/271.56	190.57/272.20	185.00/272.22		
K_3	148.43/255.94	174.02/263.13	148.12/252.98	179.94/268.61	$T=525.16$	$T=795.37$
$K_1/3$	68.12/90.88	56.94/86.89	62.16/90.06	53.41/84.85	$\mu=58.35$	$\mu=88.37$
$K_2/3$	57.45/88.93	60.11/90.52	63.52/90.73	61.67/90.74		
$K_3/3$	49.48/85.31	58.01/87.71	49.37/84.33	59.98/89.54		
极差 R	55.94/16.70	9.52/10.88	42.45/19.22	24.78/17.68		
方差	174.94/15.98	5.20/7.25	121.89/24.75	38.08/19.38		

注:1) K_1, K_2, K_3 分别为各对应列上 1、2、3 水平效应的估计值, $K_1/3, K_2/3, K_3/3$ 为其平均值; 2)204.37/272.64 表示 204.37、272.64 分别为根据粒径小于 5 μm 和粒径小于 10 μm 的微粉颗粒累积体积分数所计算的极差分析和方差分析的过程计算结果,其他类似形式含义相同; 3) T 为各对应列上 1、2、3 水平效应的估计值之和, $\mu=T/9$ 。

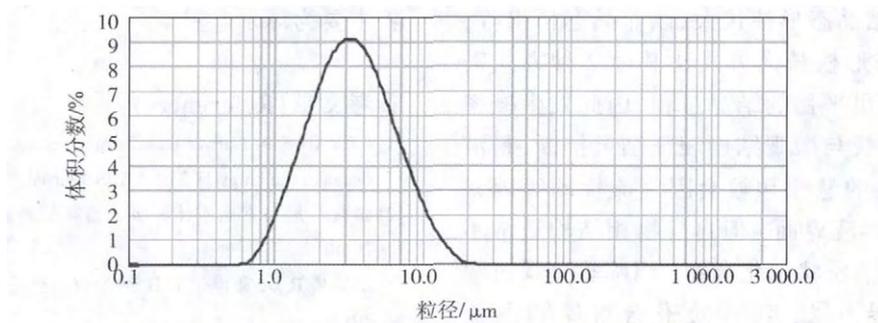


图 4 实验 2 制得枸橼酸喷托维林微粉的粒度分布

Fig. 4 Particle size distribution curve of superfine pentoxeryline citrate powders prepared by experiment 2



图 5 实验 2、4 制得枸橼酸喷托维林微粉的扫描电子显微镜图像

Fig. 5 SEM images of superfine pentoxeryline citrate powders prepared by experiment 2 and 4

· 颗粒制备 ·

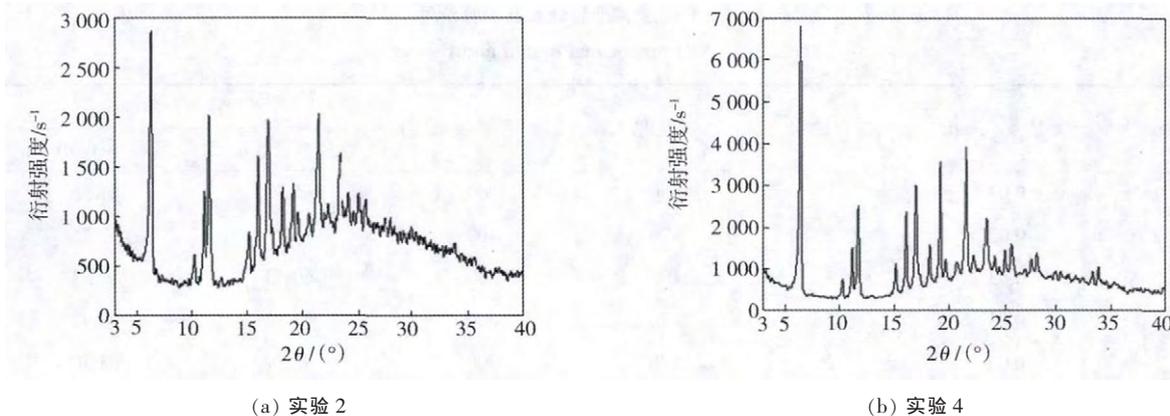


图 6 实验 2、4 制得枸橼酸喷托维林微粉的 X 射线衍射谱图

Fig. 6 XRD patterns of superfine pentoxeryne citrate powders prepared by experiment 2 and 4

在喷雾干燥过程中,当球形雾滴停留在高温区时,水分携带固体粒子迁移至表面,溶质在液滴表面迅速析出,形成壳层,颗粒内部形成部分中空。固体壳层阻碍溶液的气化分子传质,但是传热变化很小,因此壳层内溶液温度持续上升,并可能沸腾,在内部气压作用下壳层膨胀,中心溶质浓度减小,当内部气压大于壳层机械强度时,在壳层最薄弱处,内部气化分子克服阻力,冲出壳层,外壳产生孔洞或形成空心颗粒。实验 4 制得微粉样品中的片状结构主要来自料液中原有以固体状态存在的悬浊颗粒^[6]。

根据经典理论推测,在喷雾干燥过程中,溶质状态化合物可能的析出方式较为多样,如固-液界面处晶态生长、自身以结晶态形核长大、以非晶态析出等,其中自身以结晶态形核长大方式比其他 2 种方式需要更大的驱动力和更平稳的结晶过程,因此发生概率较小。综合微观形貌与微观结构表征结果推断,料液中以固态形式存在的悬浊颗粒会因气流扰动等因素而破碎,并提供固-液界面,但自身物相结构通常不会发生改变。对于溶质状态化合物,当喷雾干燥过程中存在较多固-液界面(如实验 4),化合物多在固-液界面处晶态生长,而当固-液界面相对匮乏时(如实验 2),多以非晶态析出。

3 结论

1) 以微粉中粒径小于 $5\ \mu\text{m}$ 的颗粒累积体积分数为评价指标时,在喷雾干燥制备枸橼酸喷托维林微粉

的各工艺参数中,料液中化合物浓度为微粉粒度分布最显著的影响因素,入口温度次之,进液速率影响最小,各影响因素差异性显著。

2) 枸橼酸喷托维林微粉最佳制备工艺条件是料液中化合物的质量浓度为 $0.03\ \text{g/mL}$,入口温度为 $170\ ^\circ\text{C}$,进液速率为 $400\ \text{mL/h}$,该条件下制备的枸橼酸喷托维林微粉中粒径小于 $5\ \mu\text{m}$ 的颗粒累积体积分数为 78.37% ,粒径小于 $10\ \mu\text{m}$ 的颗粒累积体积分数为 97.75% 。

3) 喷雾干燥过程中,料液中悬浊颗粒物相结构基本不发生改变,微观形貌呈片状;溶质状态化合物在固-液界面处晶态生长,或以非晶态析出,后者微观形貌主要为球形颗粒。

参考文献 (References):

- [1] CRYAN S A. Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the lungs[J]. The AAPS Journal, 2005, 7(1): 20-41.
- [2] 张莉. 胰岛素脂质体吸入粉雾剂的研制[D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [3] 格普塔 R B, 康佩拉 U B. 纳米粒给药系统[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [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.
- [5] 赵改青, 王晓波, 刘维民. 喷雾干燥技术在制备超微及纳米粉体中的应用及展望[J]. 材料导报, 2006, 20(6): 56-59.
- [6] 陈博, 钟辉, 焦剑岚, 等. 超临界流体抗溶工艺制备枸橼酸喷托维林微粉[J]. 中国粉体技术, 2011, 17(5): 56-60.