

2.3 疗效评定标准 按《中华耳鼻咽喉科杂志》制定的变应性鼻炎疗效评定标准^[3]来判断:病情分级比治疗前改善二级的为显效;改善一级的为有效;无明显改变者则判为无效。

3 结果

表1 玉苍合剂临床疗效统计

组别	病例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	211	171	28	12	94.3
对照组	210	70	84	16	73.3

治疗一个疗程后,两组的结果见表1。治疗组211例,总有效率94.3%。对照组210例,总有效率73.3%。两组疗效比较,经 χ^2 检验, $\chi^2 = 34.20, P < 0.05$,有显著性差异。

4 讨论

玉苍合剂中白术、防风、白芷、薄荷、辛夷、苍耳子等皆含具生物活性的挥发油成分,故先用蒸馏法

提取,以充分发挥他们的芳香通窍、祛散风邪之功效。

本制剂处方中的黄芪、白术具益气、固表之功,防风、白芷有辛散风邪之能,而薄荷、辛夷、苍耳子等皆有芳香通窍之效,诸药配合应用,针对因风邪侵袭肺脏、肺气不宣、脾气不畅所致之变应性鼻炎,收到了良好的临床治疗效果。本方具有一定的推广价值。

参考文献:

- [1] 鹿道温. 鼻炎与哮喘中西医最新诊疗学[M]. 北京:中国中医药出版社. 1996:1.
- [2] 吴展元,林尚泽,王正强. 耳鼻咽喉科学[M]. 贵州:贵州科技出版社. 1992:27.
- [3] 顾之燕. 变应性鼻炎诊断和疗效评定标准[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1991,3(26):134.

收稿日期:2003-04-28

超临界流体技术在制备药物微粒中的影响因素

张芳芳, 王秀冬, 高 申(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要 目的:介绍国内外超临界技术制备药物微粒的分类、原理、影响因素。方法:通过三种不同方法的介绍比较,综合介绍该方法的特点及制备过程中影响因素的改进。结果:利用超临界流体技术制备药物微粒,通过合理控制实验条件,可使能量消耗低、重现性好、粒度均匀、晶型稳定。结论:合理控制条件下超临界流体技术制备药物微粒有其优越性,值得推广应用。

关键词 超临界技术;药物微粒;微粒制备法

中图分类号:R94

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)05-0280-04

近年来,超临界流体技术已经逐渐走出了物理学、化学的界限,开始吸引广大的药剂学家。他们用该技术来进行剂型改造,如开展微球、微囊、微粉化药物的研究,并获得了可喜的成果。但由于目前还没有商品化的仪器出现,完善的实验条件的控制就显得至关重要,本文就此作一综述。

目前,超临界技术生产药物微粒主要有以下三种方法:

1 超临界流体快速膨胀法

超临界流体快速膨胀法(rapid expansion of supercritical solutions, RESS)中的溶剂在高压下直接溶解在超临界流体中,然后溶液直接通过特制喷口喷到标准大气压下的膨胀室内快速膨胀。由于压力的急剧降低,其中的CO₂迅速挥发成气体,药物粉末迅速成核而沉淀出来。

Badens等^[1]采用了RESS法从大豆卵磷脂中制备磷脂微粒,得到了大小均匀的微粒,且克服了传统方法的有机溶剂残留问题。因磷脂在CO₂中溶解度低,故采用RESS法时需通过共熔和48MPa以上的高压来加速其过程,并且经近红外分析无有机溶剂残留。

在该技术中,通过膨胀前后压力、温度、喷嘴形状及溶液浓度等的改变可以影响药物粉末的大小和形态^[2],变化主要有:

1.1 物理条件的改变

1.1.1 膨胀前压力的变大,温度的升高,可使得喷雾前药物的浓度升高,喷雾后药物更容易成核。

1.1.2 在给定的温度下,超临界流体(supercritical fluid, SCF)的压力的升高可使溶剂的密度变大,药物的溶解度变大,使形成药物结晶粉末的速度变慢,

形成的药物粉末更均匀。

1.1.3 膨胀后温度上升,可使喷雾后 CO_2 蒸发的速度增加,由此可以形成更加细小的微粉化粉末。

1.1.4 喷嘴的长径比值的变小,压力的下降可使药物/ $\text{SC}-\text{CO}_2$ (supercritical CO_2) 更能充分的混合均匀,这样可以更加充分的微粉化。

1.2 化学条件的改变 助溶剂的使用:大多数药物在 SCF 中的溶解度较低,因而需要大量的 SCF,使用助溶剂可以减少 SCF 的用量,节省能源。

由于结晶在降压的瞬间形成,因此喷嘴上可能有大量的结晶粉末,且形成的结晶粉末粒径不均匀,因此 RESS 有着明显的缺点。

2 气体抗溶剂重结晶法

气体抗溶剂重结晶法 (gas antisolvent recrystallation, GAS) 其原理是将 SCF 作为抗溶剂,将 SCF 快速加入药物或药物/聚合物溶液中,使溶解药物的有机溶剂膨胀,溶解性能改变,沉淀出药物/聚合物微粒。

Moneghini 等^[3]以溶解度很差的利痛定为研究对象,以 PEG4000 作为亲水性载体,应用 GAS 法生产药物粉末,结果发现经 GAS 技术处理后,生成的微粉化药物的尺寸变小,晶型分布均匀且优化,体外对比实验发现药物的溶解扩散速度显著增强,平均粒度 $284\mu\text{m} \sim 31\mu\text{m}$ 。

该方法中通过改变溶剂、料液的浓度、温度、搅拌速度、升压方式等可以改变微粉化的结果:

2.1 温度 温度的升高,可使药物的溶解度升高,降低药物的成核速度和数量使平均粒径变大且均匀。

2.2 压力 压力越高,溶液达到的过饱和度越高,结晶颗粒越细,但压力增加到一定程度后,易导致局部温度过高,而产生其他的晶型^[4],因此压力控制在一定的范围内,常以 10MPa 左右为佳。

2.3 升压速度 高速升压形成的颗粒粒度小分布窄。低速升压,初级非均相成核,成核数小,溶质耗不多,有着足够供晶体生长消耗的溶质,从而使粒度大分布范围广^[5]。

2.4 升压方式 升压方式的不同生成的药物结晶颗粒的规则和形状也不同:穆岷等分别采用了以快速匀速,先快后慢,先慢后快,慢速匀速等方式升压,研究形成药物粉末的粒度和晶型,结果发现无论是从大小、粒度范围还是从晶型(针型、球型)都有改变^[6]。这充分证明通过升压方式的改变有助于形成所需微粒。

2.5 初始温度的选择 药物的初始浓度越小,密度越小,碰撞增长速率越小,形成的微粒越小^[7]。

2.6 晶体析出后静置的时间 蒋斌波^[8]等以奥克托金为例研究了在特定的温度、压力、升压速率的条件下,奥克托金开始形成的是大量的针状结晶和细小的不规则结晶,升压静置后具规则几何外型的微粒增加,足够长的时间后,仅剩下均匀的规则几何外型。

2.7 抗溶剂的加入速率^[3] 快速加入抗溶剂,溶液的过饱和度低,使形成的晶核数少、粒度大。相反,慢速加入抗溶剂,溶液的过饱和度高,形成的晶核数多、粒度小。

2.8 溶剂溶解性能 溶剂的选择应保证其与药物有一定的溶解能力,且与 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 、溶剂的溶解度小。由于其与水的亲和力无关,所以称为亲 CO_2 型液体^[7]。

2.9 残留溶剂 生成的药物结晶是存在于有机溶剂中,因此会有残留溶剂,去除有机溶剂会导致微粒的聚集和生长,如果有额外的药物赋形剂悬浮存在,药物的成分会沉积在赋形剂的基质中,这样可减少成品中有机溶剂的存在。

3 压缩抗溶剂沉淀法

压缩抗溶剂沉淀法 (precipitation with compressed antisolvent, PCA),当抗溶剂为 SCF 时,由于控制条件的不同,又分别称为超临界重结晶法 (supercritical antisolvent recrystallation, SAS),超临界增强溶解度分散法 (solution-enhanced dispersion by supercritical fluids, SEDS),溶剂雾化超临界萃取法 (aerosolized supercritical extraction of solvent, ASES) 等。

York 等^[9]利用 ASES 法形成了柳丁氨醇硫酸盐微粉化颗粒,进而制备了吸入粉雾剂。该法制备的柳丁氨醇硫酸盐样品微粒比传统微粉化的颗粒规则、均匀,晶型纯度高,经过人体内试验证明,该样品微粉与传统微粉化颗粒相比较,气化所需能量更低,生物利用度更高。

PCA 法是将药物或药物/聚合物溶液喷入过量的 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 中,导致溶剂被提取入 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 中,使药物或药物/聚合物沉淀出来。

工作的压力、温度、溶质的浓度、液滴和抗溶剂间的传质速率等均可影响微粒的大小和形态。

3.1 压力的变化 压力增加,使 $\text{SC}-\text{CO}_2$ 的密度增大,有机溶剂扩散速度减慢,富含药物相成核速度减慢,从而形成较大微粒^[10]。

3.2 同轴喷嘴 同轴喷嘴混合流体数亦有影响:Hanna 和 York 等^[11]引用三流体同轴喷嘴,使充分

混合,减少了蛋白质有机溶剂的接触,降低了失活率,可用来生产蛋白质类药物。

3.3 不同溶剂 溶解药物的溶剂不同对晶型亦有影响。Sitaram 等^[12]研究氢化可的松的微粒发现:温度(40~90)℃,压力9~18Mpa,CO₂/药物的流速0.002~0.03(m/s)时,由丙酮溶解制备的微粒呈针状结晶,它们的形态不受温度、压力及CO₂流速的影响;而由甲醇溶解制备的微粒薄层状或针状微粒,并可能有融合,它们受温度压力的影响。

3.4 聚合物的降解度 Armin 等^[13]发现在喷射速率,溶液浓度和压力不变的情况下,加入高降解度的药物辅料不能使之形成微粒,而加入低降解度的药物辅料如L-PLA可使之形成。随着形成微粒的聚合物的不同,平均微粒的大小和形状亦有所不同^[14]。

3.5 温度的变化 在恒定压力下,温度的下降可使SC-CO₂的密度减小,有机溶剂的扩散速度增加,析晶速度变快,微粉化效果较好。

3.6 CO₂泵入速率 Folker 等^[15]研究发现,CO₂的泵入速率对二氯甲烷的残留量有较大影响,与其他技术相比,ASES短时间内残余溶剂很少。

3.7 搅拌或振动 Pratibhash 等^[16]LSZ/DMSO中引用超声振动场,促使加速混合和湍流,加速传质,形成的微粒大小均匀,可达到纳米级,活性保持且很少聚集。

3.8 溶剂对药物的溶解能力 有些离子型药物或蛋白质在有机溶剂中难溶或少溶。Rick 等^[17]应用疏水离子对技术(HIP)将部分带电的药物和蛋白质分子和带相反电荷的疏水性表面活性剂作用,使之能在低介电常数的有机溶剂中溶解,由于阴离子表面活性剂的低毒性,所以可被广泛应用,形成均一的离子性溶液,性能良好的微粒。

3.9 溶剂的浓度 Rehamn 等^[18]通过控制SC-CO₂提取的甲醇的浓度2.5~1.0mol%的变化发现微粒的大小增加5倍多。

总之,影响超临界流体制备药物微粒的因素还有很多,亟待探讨,只有掌握了最佳的制粒条件,才能最大节省能源并使发挥最佳药效,因此,如何控制超临界技术制备药物微粒的因素、选择最佳条件是势在必行。

参考文献:

- [1] Bradens E, Magnan C, Charbit G. Microparticles of soy lecithin formed by supercritical process[J]. *Biotechnol - Bioeng*, 2001, 72(2):194.
- [2] Rogers TL, Johnston KP, Williams RO. Solution-based particle formation of pharmaceutical powders by supercritical or compressed fluid CO₂ and cryogenic spray-freezing technologies [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2001, 27(10):1003.
- [3] Moneghini M, Kikic I, Voinovich D, et al. Processing of carbamazepine-PEG4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterization and in vitro dissolution[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 222:129.
- [4] 蔡建国,孙朝晖,马洪玺,等.超临界二氧化碳重结晶制备微细颗粒的研究[J]. *华东理工大学学报*, 1996, 22(5):512.
- [5] 穆岷,杨海鸥,杨基础.丁二酸 GAS 重结晶过程的研究[C].第四届全国超临界流体技术学术及应用研讨会论文集.
- [6] 穆岷,杨基础.升压曲线对 GAS 重结晶过程的研究[C].第四届全国超临界流体技术学术及应用研讨会论文集.
- [7] Marazban Sarkari, Inaas Darrat, Barbara L. Knutson. Generation of microparticles using CO₂ and CO₂-philic antisolvents [J]. *Materials, interfaces and electrochemical Phenomena*, 2000, 46(9):1850.
- [8] 蒋斌波,陈纪忠,阳永荣.气体抗溶剂结晶法制备二氯二茂钛微细粒[C].第四届全国超临界流体技术学术及应用研讨会论文集.
- [9] Peter York. The challenges drug delivery [J]. *Drug delivery systems & sciences*, 2002, 2(2):57.
- [10] Bleich J, Kleinebudde P, Müller BW. Influence of gas density and pressure on microparticles produced with the ASES process [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 106:77.
- [11] Hanna MA, York P. Method and apparatus for the formation of particles [P]. Patent No. PCT/GB95/01523.
- [12] Sitaram P Velaga, Raouf Ghaderi, Johan Carlfors. Preparation and characterization of hydrocortisone particles Using a supercritical fluids extraction process [J]. *Int J Pharm*, 2002, 231(2):155.
- [13] Aimin Breitenbach, Detlef Monr, Thomas Kissel. Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES) [J]. *Journal of controlled Release*, 2000, 63:53.
- [14] Raouf Ghaderi, Per Artursson, Johan Carlfors. Preparation of Biodegradable microparticles using solutions-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS) [J]. *Pharmaceutical Research*, 1999, 16(5):676.
- [15] Folker Ruchatz, Peter Kleinebudde, Bernd W Müller. Residual solvent in biodegradable microparticles Influence of process parameters on the Residual solvent in microparticles produced by the aerosol solvent extraction system process [J]. *Journal of Pharmaceutical sciences*, 1997, 86(1):101.
- [16] Pratibhash Chattopadhyay, Ram B Gupta. Protein Nanoparticles Formation by supercritical Antisolvent with Enhanced Mass Transfer [J]. *Particle technology and fluidization*, 2002, 48(2):235.

- E、服用咪唑类药物可能会引起“脑炎”
13. 有关队列研究,以下说法正确的是(多选)
- A、又称前瞻性研究
B、从病因开始去观察是否发生结果的研究方法
C、从结果开始去找原因的研究方法
D、又称回顾性研究
E、从无线索的疾病病因探找病因线索的研究方法
14. 病例选择的目的是
- A、保证足够的研究数量 B、保证病例的同质性
C、保证病例的质量 D、保证病例数据不会缺失 E、保证病例研究符合预期的结果
15. 常用病例配比方法的名称有(多选)
- A、频率配比 B、个体配比 C、群体配比 D、结构配比 E、分层配比
16. 关于病例对照研究中的现场调查,下述说法正确的是
- A、调查员的培训内容包括调查技术和研究目的
B、现场主管负责分配调查任务
C、统一标本及医学影像图片的检测标准
D、课题负责人负责现场调查的验收
E、应有专人记录调查病例,专人调查对照
17. 根据成组配比的样本含量计算公式,已知 $U_{\alpha} = 1.96$, $U_{\beta} = 1.28$, $P_0 = 0.2$, $P_1 = 0.4286$, $Q_0 = 0.8$, $Q_1 = 0.5714$, 则样本数为
- A、75 例 B、80 例 C、85 例 D、90 例 E、95 例
18. 根据 1:1 个体配比的样本含量计算公式,已知 $U_{\alpha} = 1.96$, $U_{\beta} = 1.28$, $P_0 = 0.2$, $P_1 = 0.33$, $P = 2/3$, 则 m 和 M 应为
- A、85 和 186 B、85 和 226 C、90 和 186 D、90 和 226 E、95 和 226

药学继续教育试题答题卡

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. A() B() C() D() E() | 10. A() B() C() D() E() |
| 2. A() B() C() D() E() | 11. A() B() C() D() E() |
| 3. A() B() C() D() E() | 12. A() B() C() D() E() |
| 4. A() B() C() D() E() | 13. A() B() C() D() E() |
| 5. A() B() C() D() E() | 14. A() B() C() D() E() |
| 6. A() B() C() D() E() | 15. A() B() C() D() E() |
| 7. A() B() C() D() E() | 16. A() B() C() D() E() |
| 8. A() B() C() D() E() | 17. A() B() C() D() E() |
| 9. A() B() C() D() E() | 18. A() B() C() D() E() |

姓名_____性别_____年龄_____联系电话_____

职务_____联系地址_____邮编_____

(请您填写完以上信息连同答题卡一起寄回编辑部)

(上接第 282 页)

- [17] Rick Falk, Theodore W Randoiph, Jeffrey D. Meyer, *et al.* Controlled Release of ionic compounds from poly-(L-lactide) microsphere produced by precipitation with a compressed antisolvent [J]. *Journal of controlled Release*, 1997, 44:77.

- [18] Rehman M, Shekunov BY, Colthorpe P. Solubility and precipitation of Nicotinic Supercritical Carbon Dioxide [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90(10):1570.

收稿日期:2003-03-12