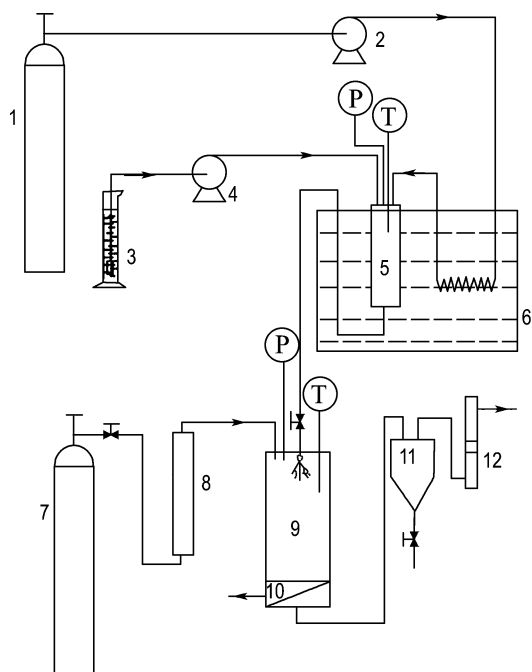


热 N_2 . 首先 CO_2 经压缩机压缩、水浴加热后, 被送入混合器. 达到一定的压力后, 将配制好的药物溶液经平流泵加压也送入该混合器, 在混合器内与 CO_2 充分混合, 处于超临界状态的 CO_2 快速溶于液体溶液中形成超临界流体-药物-溶剂-三元混合物, 该混合物通过喷嘴雾化喷入析出器内, 经过快速的减压膨胀产生许多细小的雾滴. 同时将被加热的 N_2 引入析出器内干燥这些细小的雾滴, 药物微粒析出, 在析出器的底部用烧结板收集这些微粒. 透过烧结板的气态混合物(N_2 、 CO_2 、辅助溶剂蒸汽、水蒸气)进入冷凝器, 水蒸气和辅助溶剂蒸汽被冷凝下来, 残余的混合气体(N_2 、 CO_2)由转子流量计来测定其总流量后排空.



1 CO_2 气瓶; 2 隔膜压缩泵; 3 溶液容器; 4 平流泵;
5 混合器; 6 水浴; 7 N_2 气瓶; 8 热交换器; 9 析出器; 10 分离器; 11 冷凝器; 12 转子流量计

图 1 SFED 过程装置示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the SFED process apparatus

1.2 材料与仪器

头孢羟氨苄原药, 纯度 99%, 平均粒径几十到上百微米, 呈不规则的晶体状, 石药集团提供; 无水乙醇, 分析纯, 沈阳新兴试剂厂; 去离子水、 CO_2 、 N_2 , 纯度 99%, 大连理工大学化工学院提供; 光学显微镜, 型号 XSP-10CA, 上海彼爱光学仪器制造有限公司制造.

1.3 实验技术

从过程原理可知, 超临界流体-溶剂-药物三

元混合物中 CO_2 的含量是影响微粒大小及粒径分布及过程能否实现的关键因素. CD 为溶于水的抗生素类药物, 其在乙醇中几乎不溶. 从文献数据^[7]得知, 超临界 CO_2 在水中的溶解度较小 (10 MPa, 50 $^{\circ}C$ 时 $\varphi(CO_2)=0.025$), 而在乙醇中的溶解度较大 (10 MPa, 50 $^{\circ}C$ 时 $\varphi(CO_2)=0.6$). 为了使 CO_2 尽可能多地溶于液体溶液中, 本文实验以水为主溶剂而以乙醇为辅助溶剂; 同时, 为了保证药物微粒的产量, 将水和乙醇的体积比定为 4:1. 其他操作参数分别为混合器压力 6、10、14 MPa, 混合器温度 50、60、70 $^{\circ}C$, 溶液浓度 4、8、10 mg/mL 及进液速率 1.5、3.0、4.5 mL/min.

2 实验结果及讨论

2.1 混合器压力对微粒形态及粒径的影响

图 2 为混合器温度 60 $^{\circ}C$, 溶液浓度 8 mg/mL, 进液速率 3 mL/min, 混合器压力分别为 6、10 和 14 MPa 的实验条件下制备的头孢羟氨苄微粒的光镜图. 从图中可以看出, 压力对微粒形态、大小和分布的影响是比较明显的. 混合器压力为 6 MPa 时得到的微粒粒径分布不均匀, 粒径最小的只有 0.5 μm , 最大的可达 4 μm , 少部分微粒呈球形, 存在严重的粘结现象; 当压力升高到 10 MPa 时, 微粒粒径有所减小, 分布变得较为均匀, 大部分微粒形态呈球形, 分散度变好, 粘结现象明显减少; 混合器压力升到 14 MPa 时, 微粒粒径分布更加均匀, 几乎所有微粒呈完整的球形, 粘结现象相比 10 MPa 时有明显改善, 微粒分散性更好. 不同混合器压力下微粒粒径分布情况如表 1 所示, 大部分微粒的粒径范围处于 1~3 μm , 且随着操作压力的提高, 微粒的粒径显著减小, 粒径分布变得更加均匀.

分析认为, 由三元混合物的相行为可知, 随着压力的升高, 混合液里超临界 CO_2 的含量迅速增多^[7], 而超临界 CO_2 的加入会显著降低混合液的黏性和表面张力, 使得后续的喷嘴雾化效果增强, 膨胀减压过程得到的原始液滴直径减小; 另外, 混合液内溶解的超临界 CO_2 越多, 液滴内 CO_2 引起的爆裂越剧烈, 形成的二次液滴直径就更小更均匀, 按照“一个液滴, 一个微粒”的理论, 粉体微粒直径也就越小越均匀. 因此, 在本实验的操作范围内, 压力为 14 MPa 时, 可得到粒径较小且分布均匀的微粒, 为理想的操作压力.

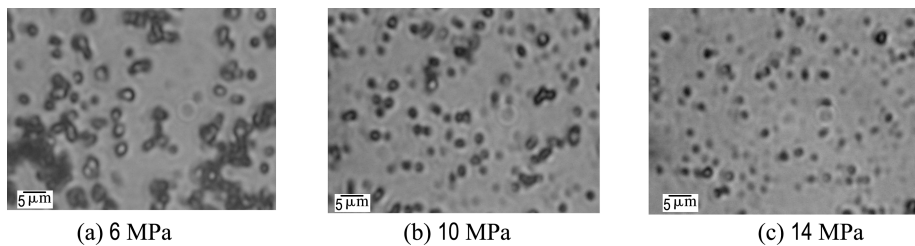


图 2 不同混合器压力下 SFED 过程制备的头孢羟氨苄微粒光镜图

Fig. 2 Optical microscope photographs of CD microparticles prepared at different mixing vessel pressures by SFED process

表 1 不同混合器压力下 CD 微粒粒径分布
Tab.1 Diameters of CD microparticles prepared at different mixing vessel pressures

混合器压力/ MPa	最大直径/ μm	最小直径/ μm	粒径范围/ μm	平均粒径/ μm
6	3.5	0.50	2.5~3.5	2.5
10	3.0	0.50	2.0~3.0	1.8
14	3.0	0.25	1.0~2.0	1.3

2.2 混合器温度对微粒形态及粒径的影响

图 3 是混合器压力 10 MPa，溶液浓度 8 mg/mL，进液速率 3 mL/min，混合器温度分别为 50、60、70 ℃ 的实验条件下制备的头孢羟氨苄微粒

光学显微镜图片. 从图中可以看出，混合器温度为 50 ℃ 时得到的微粒形态呈球形或近球形，微粒分散性较好，粘结现象不明显，但微粒粒径分布的范围较宽；混合器温度升到 60 ℃ 时相比 50 ℃ 微粒粒径没有太大变化，粒径分布更为均匀，大部分微粒形态呈完好的球形，分散度较好；混合器温度升到 70 ℃ 时微粒粒径有所增大，粒径分布不均匀，粘结现象较严重，大部分微粒形态呈非球形. 不同混合器温度下制备的微粒粒径分布情况如表 2 所示. 可以看出，随操作温度的提高，微粒粒径变化不大，大部分微粒的粒径处于 1.5~3.0 μm.

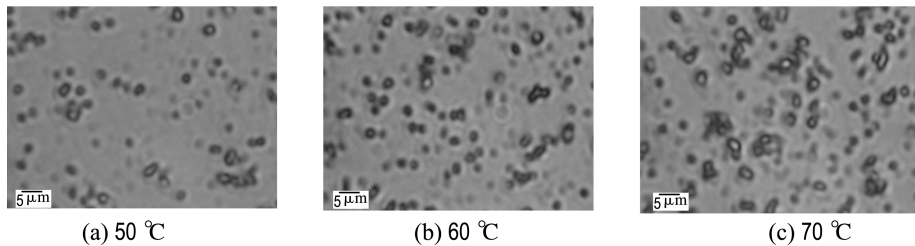


图 3 不同混合器温度下 SFED 过程制备的头孢羟氨苄微粒光镜图

Fig. 3 Optical microscope photographs of CD microparticles prepared at different mixing vessel temperatures by SFED process

表 2 不同混合器温度下 CD 微粒粒径分布
Tab.2 Diameters of CD microparticles prepared at different mixing vessel temperatures

混合器温度/ ℃	最大直径/ μm	最小直径/ μm	粒径范围/ μm	平均粒径/ μm
50	3.0	0.5	1.5~3.0	2.2
60	3.0	0.5	2.0~3.0	2.2
70	3.5	0.5	1.5~3.5	2.8

温度对 SFED 过程的影响较为复杂：一方面，混合器内温度升高使混合液的粘性和表面张力降低，喷嘴膨胀减压过程的雾化效果增强，得到的微粒的粒径更均匀；另一方面，随着温度的升高，混合液内的 CO₂ 含量减小，使后续的雾化效果降低，因此原始液滴和二次液滴直径随之增大，许多微粒来不及完全干燥便被沉析下来，沉降过程中

与其他微粒发生碰撞而粘结一起，团聚现象加剧. 以上两方面的影响在一定程度上有所抵消，所以温度的变化对微粒粒径的影响不是很大，但温度的升高会引起微粒间的粘结. 在本实验的操作范围内，最佳的温度应控制在 60 ℃ 左右.

2.3 溶液浓度对微粒形态及粒径的影响

图 4 是混合器压力 10 MPa，温度 60 ℃，进液速率 3 mL/min，溶液浓度分别为 4、8、10 mg/mL 的实验条件下制备的头孢羟氨苄微粒的光学显微镜图片. 从图中可以看出，溶液浓度为 4 mg/mL 时得到的微粒形态基本呈球形，只有极少的微粒为非球形，粒径分布范围较宽，粘结现象不明显；溶液浓度升到 8 mg/mL 时微粒粒径分布变得较为均匀，大部分微粒形态呈球形，粒径没有太大变

化,但粘结现象比 4 mg/mL 时稍微有所增加;溶液浓度为 10 mg/mL 时微粒粒径有所增大,分布变宽,大部分颗粒粘结在一起,形态呈非球形.不

同溶液浓度下微粒粒径分布情况如表 3 所示.随溶液浓度的升高,微粒粒径稍微有所增加,浓度为 8 mg/mL 时粒径分布最均匀.

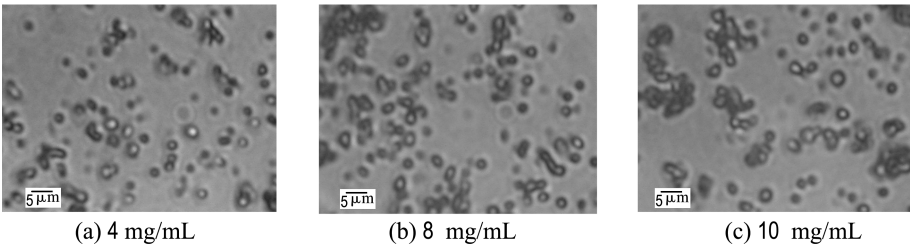


图 4 不同溶液浓度下 SFED 过程制备的头孢羟氨苄微粒光镜图

Fig. 4 Optical microscope photographs of CD microparticles prepared at different solution concentrations by SFED process

表 3 不同溶液浓度下制备的 CD 微粒粒径分布
Tab. 3 Diameters of CD microparticles prepared at different solution concentrations

溶液浓度/ (mg · mL ⁻¹)	最大直径/ μm	最小直径/ μm	粒径范围/ μm	平均粒径/ μm
4	3.5	0.25	1.0~3.0	1.8
8	3.0	0.50	1.5~2.5	2.2
10	4.0	0.50	2.0~3.5	2.3

分析认为,随溶液浓度的增大,混合液黏性增大,雾化效果降低,膨胀减压形成的原始液滴和爆裂形成的二次液滴直径均增大,导致微粒粒径增大;同时,随液滴直径的增大,其被加热的气体的快速干燥效果下降,许多来不及完全干燥的微粒在沉降的过程中与其他粒子发生碰撞而粘结,因此随着溶液浓度的增大,制备的微粒的粘结现象加重.所以要想得到分散度较好的微粒,浓度较低较为有利,但是浓度太低时,其产率也低.综合考虑以上因素,在本实验的操作范围内,溶液的浓度

为 8 mg/mL 时为较优的操作条件.
2.4 进液速率对微粒形态及粒径的影响

图 5 是混合器压力 10 MPa,温度 60 ℃,溶液浓度 8 mg/mL,进液速率分别为 1.5、3.0、4.5 mL/min 的实验条件下制备的头孢羟氨苄微粒的光镜图.从图中可以看出,进液速率为 1.5 mL/min 时制备的微粒粒径较大,分布范围较宽,非球形微粒所占比例较大且存在部分粘结现象;当进液速率增加到 3.0 mL/min 时微粒产量提高,微粒粒径减小,粒径分布变得更加均匀,大部分微粒形态呈球形,分散度较好;当进液速率增加到 4.5 mL/min 时微粒产率增加,大部分颗粒形态呈球形,与进液速率为 3.0 mL/min 时制备的微粒相比,粒径有轻微增加,粒径分布也轻微变宽,粘结现象加重,且在实验过程中当增大进液速率时,喷嘴的堵塞现象严重,过程无法顺利进行.不同进液速率下微粒粒径分布情况如表 4 所示.在进液速率为 3.0 mL/min 时得到的微粒的粒径最小,分布范围最窄.

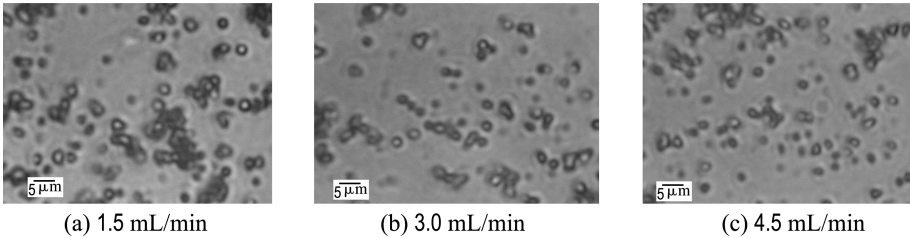


图 5 不同进液速率下制备的头孢羟氨苄微粒光镜图

Fig. 5 Optical microscope photographs of CD microparticles prepared at different feed solution rates

进液速率的变化直接影响到混合器内的气-液-固相平衡,而相平衡是影响喷嘴雾化效果的关键因素,因此进液速率最终会影响到微粒的粒径及粒径分布.但是现有文献中关于三相系统相平

衡的相关数据非常匮乏,确切解释进液速率对微粒和过程的影响有待进一步研究.在本文的操作范围内,当进液速率为 3.0 mL/min 时可以得到最好的实验结果.

表 4 不同进液速率下制备的 CD 微粒粒径分布
Tab. 4 Diameters of CD microparticles prepared at different feed solution rates

进液速率/ (mL·min ⁻¹)	最大直径/ μm	最小直径/ μm	粒径范围/ μm	平均粒径/ μm
1.5	3.5	0.50	2.0~3.5	3.0
3.0	2.5	0.25	0.8~1.5	1.3
4.5	2.8	0.25	0.9~1.8	1.4

3 结 论

在本文实验操作范围内,混合器压力对微粒的影响最为显著,随压力的升高,微粒的粒径明显减小,粒径分布变得更为均匀,分散性更好;进液速率对微粒粒径有一定程度的影响,在 3 mL/min 时得到最好的实验结果;随着混合器温度的升高,微粒粒径的变化不是很大,但微粒间的粘结现象加重;随着浓度的提高,微粒的粒径有轻微的增大,但粘结现象增加明显. 实验结果表明,利用 SFED 过程可以制备出适于吸入式给药的水溶性 CD 药物微粒,微粒粒径大部分处于 1~3 μm,分布均匀,形态为球形,分散度较好. 该系统的最佳的工艺条件为混合器压力 14 MPa,温度 60 ℃,溶

液的浓度 8 mg/mL,进液速率 3 mL/min.

参考文献：

[1] 陈建荣,蔡映云,何川华. 气溶胶吸入疗法的临床思维[J]. 中国急救医学, 2005, 25(8):595-596

[2] HICKEY A. *Inhalation Aerosols* [M]. New York: Marcel Dekker, 1996

[3] 朱自强,关怡新,姚善泾. 超临界辅助雾化制备适于气溶胶给药的 药物微粒[J]. 化工学报, 2005, 56(2):187-196

[4] 李志义. 用超临界溶液快速膨胀法制备超细粉体[J]. 中国粉体技术, 2000, 6(5):25-28

[5] 李志义,刘学武,金良安,等. 超临界反溶剂过程制备四环素超细微粒[J]. 大连理工大学学报, 2006, 46(4):491-494

(LI Zhi-yi, LIU Xue-wu, JIN Liang-an, *et al.* Micronization of tetracycline by supercritical antisolvent process [J]. *Journal of Dalian University of Technology*, 2006, 46(4):491-494)

[6] 李志义,刘学武. 制备超细粉体的超临界流体膨胀减压法:中国, ZL2003101648245 [P]. 2003-10-16

[7] 朱自强. 超临界流体技术——原理和应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2000

Study of preparation of water-soluble cefadroxil microparticles based on supercritical fluid technique

LIU Xue-wu^{*1}, JIANG Jing-zhi^{1,2}, LI Zhi-yi¹, XIA Yuan-jing¹

(1. R&D Institute of Fluid and Powder Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;
2. College of Mechanical & Electronic Engineering, Hebei University of Science and Technique, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Cefadroxil (CD) microparticles were successfully prepared from CD-water+ethanol-CO₂ mix-solution by the supercritical fluid expansion depressurization (SFED) process. The influences of the operation parameters, including the pressure and temperature in the mixing vessel, the feed solution rate and the solution concentration on the particle morphology, size and size distribution, were investigated. The experimental results show that CD microparticles with the diameter range of 1-3 μm which is suitable for inhalation delivery can be prepared by using water+ethanol as original solvent under some adapted operation conditions and most of them are well-defined spherical. Different parameters make different influences on the particle diameter and diameter distributions; the pressure in the mixing vessel is the most effective factor among these parameters. The particle characteristics can be controlled by adjusting operation conditions and the optimal operation parameters for preparing CD microparticles are as follows: The pressure is 14 MPa, temperature is 60 ℃, the solution concentration is 4 mg/mL and the feed solution rate is 3 mL/min. The particles with the minimum diameter and narrowest diameter distributions can be obtained under this condition.

Key words: water-soluble drug; cefadroxil; inhalation delivery; supercritical fluid expansion depressurization process