

学校编码: 10384

分类号: \_\_\_\_\_ 密级: \_\_\_\_\_

学号: 20620101151491

UDC \_\_\_\_\_

## 硕 士 学 位 论 文

# 超临界流体技术制备纳米布洛芬及其与多孔材料的复合制剂

**Ibuprofen Nanoparticles and Ibuprofen-Porous Material  
Composites Prepared by Supercritical Fluid Technologies**

陈 雯 雯

指导教师姓名: 李军 教授

专 业 名 称: 化 学 工 艺

论文提交日期: 2013 年 5 月

论文答辩时间: 2013 年 6 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2013 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 摘要

市场上使用的药物大多(估算一半以上的新药)为非水溶性物质,由于它们在水中的溶解度低,往往面临生物利用率低、稳定性差、毒副作用等问题。纳米制剂则通过药物颗粒尺寸的减小来提高其在水中的溶解度。另外,药物-多孔材料复合制剂可以通过对药物的有效分散来提高其溶解速度从而提高药物的生物利用度。超临界流体技术是一种新型的绿色化学工艺方法,在药物的细颗粒化研究方面已广受关注。本研究选用布洛芬作为目标药物,分别采用超临界流体技术之改进 PGSS (particle formation from gas-saturated solutions) 方法和溶质饱和超临界负载技术制备布洛芬纳米颗粒及其与多孔材料形成的复合制剂,探讨操作条件对颗粒的大小、形貌、负载量以及溶出行为的影响。

为了选择 PGSS 方法的操作条件,采用初终熔点法 (the first and last melting points method, FLMP) 和高压微分扫描量热仪 (high-pressure differential scanning calorimetry, HP-DSC) 测定了 PEG6000-布洛芬-CO<sub>2</sub> 三元体系的固液气平衡线。该体系在不同压力 (0.1, 2.3, 10.0 MPa) 下的熔点-组成 ( $T-w$ ) 实验数据表明:在考察条件内,该体系为简单低共融体系,熔点随着 CO<sub>2</sub> 压力的升高而逐渐下降,其相图类型和共熔点组成几乎是恒定的;PEG6000-布洛芬体系适用于 PGSS 方法;HP-DSC 法和 FLMP 法测得的  $T-w$  数据吻合较好。

应用改进的 PGSS 方法制备 PEG6000/布洛芬复合颗粒,复合颗粒经水洗离心分离除去 PEG6000 可得到平均粒径为 20-500 nm 的布洛芬纳米粒子。在研究的条件范围内,所得的布洛芬颗粒的平均粒径随着操作压力的升高、布洛芬质量含量或饱和溶液流量的减小而减小;随着操作温度的升高变化不大;随着 PEG 分子量(当分子量 $\geq 2000$  时)增加而减小;而 PEG400 与 PEG4000 制备得到的颗粒粒径近似。此外,在 PEG6000-布洛芬低共熔点组成对布洛芬粒子的尺寸和形貌并未表现出明显影响。在模拟胃液 (pH = 1.4  $\pm$  0.02 的盐酸-氯化钾缓冲溶液)、模拟肠液 (pH = 7.2  $\pm$  0.02 的磷酸盐缓冲溶液)及模拟胃肠连续溶出过程中,布洛芬纳米颗粒的溶出速度相对于布洛芬原料、直接熔融混合得到的布洛芬颗粒均有较明显的增加。

应用溶质饱和的超临界负载方法和装置,考察不同负载时间、不同负载温度和不同负载压力条件下,两种负载材料 (SiO<sub>2</sub> 和 $\beta$ -环糊精 ( $\beta$ -CD)) 对布洛芬的负载效果。

测定得高压（15.0 MPa）、低压（8.0 MPa）负载饱和时间分别为 15h 及 20h 以内。在研究的温度压力范围内，布洛芬在 SiO<sub>2</sub> 和β-CD 上的负载随温度的增加而增大，随着压力的增加先增大后（压力大于 17 MPa）略有下降；最大负载量可高达 3.01 g 布洛芬/g SiO<sub>2</sub> 及 0.157 g 布洛芬/g β-CD。从 SEM 照片可以看出，负载前后 SiO<sub>2</sub> 和β-CD 的基本结构并未发生明显改变。在 pH = 1.4 ± 0.02 的盐酸-氯化钾缓冲溶液进行溶出测验，结果表明：β-CD/布洛芬复合颗粒的溶出快于 SiO<sub>2</sub>/布洛芬复合颗粒；而相对于原料，两种复合颗粒的溶出速度均有较明显的增加；对比不同条件下制备的布洛芬/SiO<sub>2</sub> 复合制剂颗粒，溶出速度随着压力、温度的增加而减慢。

**关键词：**超临界流体；布洛芬；纳米颗粒；负载；复合制剂

## Abstract

It is estimated that more than half of the new chemical compounds developed as drugs are poorly soluble in water. Typical problems faced by these drugs are the low bioavailability, instability, temperamental absorption and adverse effects owing to their low solubility and dissolution rate. Nanosizing has appeared as an available method because the solubilities of those pharmaceutical compounds with nano-size in water can be significantly increased. On the other hand, the drug-porous composite can disperse the drug effectively and then enhance the dissolution rate to improve its oral bioavailability. It is well-known that supercritical fluid (SCF) technique has been widely accepted as a green chemistry technology for manufacturing nanoparticles. In this work, ibuprofen, a common non-steroidal anti-inflammatory drug, was studied for nanosizing and preparing its composites with porous materials by using a modified PGSS process and a SCF-loading technique, respectively.

For obtaining the operation conditions of the PGSS process, the first and last melting points method (FLMP) and the high-pressure differential scanning calorimetry (HP-DSC) were employed to obtain solid-liquid-gas equilibrium (SLGE) data for the PEG6000-ibuprofen-CO<sub>2</sub> ternary system. The melting point-composition ( $T$ - $W$ ) data at different pressures (0.1, 2.3 and 10.0 MPa) show that the system's phase diagram is simple eutectic and the melting points decrease with the increase of the pressure under the investigated conditions. Furthermore, the eutectic composition of the system is almost constant. The  $T$ - $W$  data indicate the suitability of the PEG6000-ibuprofen system for the PGSS process. Moreover, the  $T$ - $W$  data measured by HP-DSC show good agreement with those from FLMP.

A modified PGSS<sup>TM</sup> process was employed to prepare PEG6000-ibuprofen composite particles with reference to the SLGE data of the PEG6000-ibuprofen-CO<sub>2</sub> system. The composite powder was then dispersed into water to remove PEG6000 and obtain ibuprofen nanoparticles with size of 20-500 nm. Among the investigated conditions, the particles size of ibuprofen decreases with the increase of the pressure or molecular weight of PEG (from

PEG2000 to PEG6000), and significantly increases with the flow rate of the gas-saturated solution or the ibuprofen content in the ibuprofen/PEG6000 mixture, while the temperature shows little effect on the size in the investigated range. The eutectic composition of PEG6000-ibuprofen does not show special effect on the particle size or morphology of the produced ibuprofen nanoparticles. The ibuprofen nanoparticles obtained from the modified PGSS<sup>TM</sup>-based process show much faster dissolution rate than the ibuprofen raw material and the ibuprofen particles from a direct mixing process in the simulated gastric juice (hydrochloric acid and potassium chloride buffer solution with  $\text{pH} = 1.4 \pm 0.02$ ), simulated intestinal fluid (phosphate buffer solution with  $\text{pH} = 7.2 \pm 0.02$ ) and simulated continuous dissolution.

The loading ratio of ibuprofen in two loading materials, viz.  $\text{SiO}_2$  and  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) was investigated under various conditions (loading time, loading pressure and loading temperature) by using a solute-saturated supercritical fluid loading (SSFL) technique. Results showed that the saturated loading time at high pressure (15.0 MPa) and low pressure (8.0 MPa) are less than 15 h and 20 h respectively; among the investigated conditions, the loading ratio of ibuprofen in  $\text{SiO}_2$  and  $\beta$ -CD increases following the increase of the loading temperature or pressure at low pressure (less than 17.0 MPa), and decreases a little as the increase of the loading pressure after 17.0 MPa; and the maximum loading ratios can be as high as 3.01 g ibuprofen/g  $\text{SiO}_2$  and 0.157 g ibuprofen/g  $\beta$ -CD, respectively. SEM results show that there is no obvious pore structure change of the two loading materials after the SSFL. The dissolution test in hydrochloric acid and potassium chloride buffer solution with  $\text{pH} = 1.4 \pm 0.02$  demonstrates that ibuprofen in  $\beta$ -CD releases faster than that in  $\text{SiO}_2$ , and ibuprofen either in  $\beta$ -CD or in  $\text{SiO}_2$  shows fast release in comparison with the ibuprofen raw material. However, the dissolution rate slows down for the ibuprofen powders obtained at higher loading pressure or temperature.

**Keywords:** supercritical fluid; ibuprofen; nanoparticles; loading; composite particles

## 目 录

<b>第一章 文献综述.....</b>	<b>1</b>
1.1 难溶性药物.....	1
1.1.1 传统药物纳米颗粒制备.....	2
1.1.2 传统药物固体复合物的制备.....	4
1.2 超临界流体.....	5
1.2.1 超临界流体简介.....	5
1.2.2 超临界流体技术.....	6
1.3 本文立意和研究内容.....	12
<b>第二章 高压气体中二元固体混合物的熔点测定.....</b>	<b>14</b>
2.1 引言.....	14
2.2 实验部分.....	16
2.2.1 实验试剂.....	16
2.2.2 实验仪器.....	16
2.2.3 实验装置及流程.....	17
2.3 实验结果与讨论.....	18
2.4 本章小结.....	22
<b>第三章 PGSS 技术制备布洛芬纳米颗粒.....</b>	<b>23</b>
3.1 引言.....	23
3.2 实验部分.....	25
3.2.1 PEG6000/布洛芬复合粒子的制备.....	25
3.2.2 布洛芬纳米粒的制备.....	27
3.2.3 溶出度分析.....	30
3.3 结果与讨论.....	31
3.3.1 不同方法制备布洛芬颗粒.....	32
3.3.2 不同 PGSS 操作条件制备布洛芬颗粒.....	35
3.3.3 离心前后粒径分布.....	45
3.3.4 纯度和收率分析.....	45
3.3.5 溶出度分析.....	46
3.4 结论.....	50
附：本章补充数据.....	50
<b>第四章 溶质饱和超临界负载技术制备布洛芬复合颗粒.....</b>	<b>52</b>
4.1 引言.....	52
4.2 实验部分.....	53
4.2.1 实验试剂及仪器.....	53
4.2.2 实验装置及流程.....	54
4.2.3 分析方法.....	55
4.3 结果与讨论.....	56
4.3.1 标准曲线及分析方法的确立.....	57



4.3.2 负载量的测定.....	57
4.3.3 SEM 分析.....	61
4.3.4 溶出分析.....	63
4.4 结论.....	65
<b>第五章 结论与建议.....</b>	<b>67</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>69</b>
<b>攻读硕士学位期间发表论文情况 .....</b>	<b>79</b>
<b>致 谢 .....</b>	<b>80</b>

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## Contents

<b>Chapter 1 Introduction .....</b>	<b>1</b>
1.1 Poorly water-soluble drug .....	1
1.1.1 Traditional preparation methods of drug nanoparticles .....	2
1.1.2 Traditional preparation methods of drug composite particles .....	4
1.2 Supercritical fluids .....	5
1.2.1 Introduction of Supercritical fluids .....	5
1.2.2 Supercritical fluids technology .....	6
1.3 Research objectives and contents .....	12
<b>Chapter 2 Melting points of binary-solid systems at high pressure</b>	<b>14</b>
2.1 Introduction .....	14
2.2 Experimental .....	16
2.2.1 Experimental materials .....	16
2.2.2 Experimental apparatus .....	16
2.2.3 Experimental process .....	17
2.3 Results and discussion .....	18
2.4 Conclusions .....	22
<b>Chapter 3 Ibuprofen nanoparticles by PGSS .....</b>	<b>23</b>
3.1 Introduction .....	23
3.2 Experimental .....	25
3.2.1 Preparation of ibuprofen-PEG6000 composite particles .....	25
3.2.2 Preparation of ibuprofen nanoparticles .....	27
3.2.3 In vitro release .....	30
3.3 Results and discussion .....	31
3.3.1 Ibuprofen particles prepared with different methods .....	32
3.3.2 Effect of operation conditions .....	35
3.3.3 Effect of operation centrifugation .....	45
3.3.4 Purity and yield .....	45
3.3.5 In vitro release .....	46
3.4 Conclusions .....	50
Supporting information .....	50
<b>Chapter 4 Ibuprofen composite particles by SSFL .....</b>	<b>52</b>
4.1 Introduction .....	52
4.2 Experimental .....	53
4.2.1 Experimental materials and apparatus .....	53
4.2.2 Experimental process .....	54
4.2.3 Analysis methods .....	55
4.3 Results and discussion .....	56
4.3.1 Standard curve .....	57

4.3.2 Measurement of loading ratio.....	57
4.3.3 SEM analysis.....	61
4.3.4 In vitro release.....	63
4.4 Conclusions.....	65
<b>Chapter 5 Summary and advice .....</b>	<b>67</b>
<b>References.....</b>	<b>69</b>
<b>Published papers .....</b>	<b>79</b>
<b>Acknowledgement .....</b>	<b>80</b>

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 第一章 文献综述

本章介绍了目前药物纳米颗粒和复合颗粒的制备，以及超临界流体颗粒化知识，包括超临界流体技术在药物制剂方面的应用，最后分析并提出本论文的内容。

### 1.1 难溶性药物

特效药是指对某一种或者某一类型疾病具有特殊疗效或急救作用的药物，由于其见效快，疗程短，在临床上广泛应用。以消炎镇痛类药物为例，可以分为两类，第一类一般用于止痛退烧，常见的主要有阿司匹林、扑热息痛等，其中，阿司匹林自 1899 年诞生以来应用广泛，认同度高，已成为是医学界三大经典药物之一；第二类是非甾体类消炎止痛药，具有高效的解热、止痛及消炎的功效，常用于风湿性关节炎、痛风症、软组织发炎及普通痛症如头痛、牙痛及经痛等。常见的药物有布洛芬、吲哚美辛及萘普生等。然而，目前市场上使用的高活性特效药多为低水溶性（或非水溶性）药物，例如 25℃ 时布洛芬在水中的溶解度为 0.063-0.078 mg/mL，吲哚美辛在 25℃ 时水中的溶解度也仅为 0.022 mg/mL。由于低溶解度和溶出速度，口服用药时，消化道和血管之间的低浓度梯度也降低了其传输速率，刺激胃肠粘膜，从而面临着生物利用率低、稳定性差、毒副作用等问题。随着组合化学和高通量筛选技术的推广应用，有越来越多的新化学体生成以用于药物制剂，然而，这些化合物也常表现出较差的水溶性，而溶出率的限制也影响其吸收效果，研究表明，超过一半的药物新化学体不具有良好的水溶性，这也是其制备为应用制剂并推广市场的一大障碍<sup>[1]</sup>。因此，如何提高这些药物的溶解性是一件极为重要的工作。

目前提高药物溶解性的方法主要有增溶剂、pH 调控、复盐或前体药物、化学改性、脂质体<sup>[2]</sup>等，但这些方法存在着增溶剂稳定性不好、化学改性改变药物活性和脂质体物化稳定性低的问题。此外，这些方法要求药物应该要具有特定的性质如充分的电离能力、在特定有机溶剂中的溶解性以及适当的分子大小和结构<sup>[3]</sup>。因此，上述方法难以使药物效果达到最优并且具有较高的不确定性，并不适合用于所有的药物增溶。为有效地解决这个问题，越来越多的学者致力于通过减小颗粒尺寸以增加颗粒的比表面积，从根本上提高溶解度从而提高药物的生物利用度<sup>[4]</sup>。因此，微粉化作为经典的难溶性药物制备方法，被广泛应用于提高药物溶出速度<sup>[5]</sup>。然而，当药物的溶解度较

低（低于 1mg/mL）时，一定程度的溶解度增加并不能有效提高其生物利用度。纳米化技术作为一种相对较新的微粒合成方法，近 10 年来，其对于非水溶性药物的适用性、价值和商业可行性得到证实<sup>[3, 6-8]</sup>。药物纳米粒子不仅能有效提高溶出速度，亦能提高其饱和溶解度，从而能进一步提高口服用药的吸收率及生物利用度<sup>[3]</sup>。通常情况下，药物纳米颗粒指平均粒径在纳米尺度（一般为 10-1000 nm）的药物粒子。纯的药物纳米颗粒由于不含其它额外物质而得到推崇，其技术也趋见成熟。然而，纳米颗粒在制备和存储过程中的聚集和长大是限制纯的药物纳米颗粒广泛应用的关键技术问题。因此，也有学者提出利用稳定剂（通常为亲水性物质），制备为药物固体复合制剂，通过提高表面能以减少奥斯特瓦尔德熟化聚集现象。但是，在稳定剂的引用过程中有机溶剂的使用，以及患者负担的增加仍然是目前稳定剂在难溶性药物增溶的应用上的主要问题。

### 1.1.1 传统药物纳米颗粒制备

基本上，药物纳米颗粒的制备可以分为自上向下和自下向上两种，前者指将粗粉逐步破碎为纳米颗粒，例如球磨碾磨法、均化技术；后者指纳米颗粒是由其分子形成的，例如沉淀法。传统的纳米颗粒制备方法主要有高压均化法、研磨法、沉淀。简介如下。

#### (一) 高压均化技术

20 世纪 90 年代中期，Müller 等<sup>[9]</sup>首次提出利用高压均化技术制备药物纳米晶体。通常在该过程中，药物微粒悬浮液、表面活性剂和相同温度的水高速通过一个极细的通道，由空穴作用和颗粒冲撞产生的高能量将药物颗粒粉碎为纳米尺度的晶粒。高压均化技术通常使用活塞均化器作为均化设备，得到的颗粒主要取决于操作压力、均化过程循环的次数以及药物材料的硬度。一般操作压力越大，液体通过均化器通口的速率越大，快速降低的压力产生更高的能量去破碎颗粒，使得颗粒尺寸变小。增加均化过程循环次数可以提供更多的能量去破碎颗粒，以减小颗粒尺寸。而药物颗粒的硬度越低，就越有利于破碎过程，得到的颗粒粒径越小。此法操作简便，易于控制，可得到粒度分布窄的产品。Zhang 等<sup>[10]</sup>采用高压均化技术制备难溶性药物阿奇霉素的纳米悬浮液，冷冻干燥后得到粒径为 400 nm 的球形颗粒；溶出实验证明该纳米悬浮液相对于微米颗粒的溶解速度大大加快。Kassem 等<sup>[11]</sup>采用高压均化法在不同条件下制备

三种非水溶性药物（氢化可的松、氢化波尼松和地塞米松）纳米颗粒，考察了不同颗粒粒径、配比、浓度下，药物溶液和纳米悬浮液在眼部给药过程中的效果。由于在均化过程中会伴随着温度的升高，使得其不适用于热敏性药物。有学者<sup>[12]</sup>提出利用热交换器或者冷却介质在均化过程中进行降温，以防止药物降解。但是该方法对设备的要求较高，难以全面推广。

## (二) 球磨研磨法

1991年，Liversidge及同事提出利用球磨法制备纳米颗粒，这也是破碎技术首次用于纳米颗粒制备领域。该技术中，药物、表面活性剂和水被装入一个研磨容器中，容器里填满了研磨珠（通常由玻璃、锆石或者聚苯乙烯树脂组成），研磨珠在高速旋转下产生极大的剪切力，将药物破碎为纳米颗粒。该过程可以连续进行数小时或者数天以达到颗粒尺寸要求，因而可以得到较小（小于200 nm）颗粒<sup>[6]</sup>。通常情况下，颗粒的大小与药物的总量、研磨珠的数量、研磨速度、研磨时间以及温度有关<sup>[3]</sup>。较少的药物含量会使得产率过低，而过低的研磨速度、过短的时间或过少的研磨珠可能会造成剪切力度不够，颗粒尚未达到要求。但是由于纳米颗粒具有聚集长大的趋向性，过多的药物总量、过快的研磨速度或过长的时间都可能会增加药物颗粒之间的碰撞，从而聚集形成大颗粒；而且太多的研磨珠亦会增加研磨腔的重量，造成能量浪费；此外，低温下物质脆性增加，热能降低，可以更好地进行研磨<sup>[13]</sup>。因此，适中的药物总量、研磨速度和时间<sup>[14]</sup>、适量的研磨珠及快速的降温程序可得到更优的颗粒。但是，这些因素之间的影响和关联至今尚未有定论，所以，目前这些因素的调整也仅限于经验阶段。由于研磨过程中是一个持续过程，需要耗时数小时到数天，而研磨珠与药物之间在高速混合，容易造成药物被金属或者其他材料污染腐蚀，其较低的产率和潜在的生物学污染也阻碍了研磨技术在食品药品方面的应用。

## (三) 沉淀法

从20世纪80年开始，沉淀法已经被应用于纳米颗粒的制备。1994年，Gassmann等<sup>[15]</sup>利用沉淀法进行制备药物纳米颗粒的制备。该方法利用了药物在不同溶液中的溶解度变化，溶有药物（通常水溶性较差的药物）的有机溶剂与另一溶液在快速搅拌下混合，迅速产生的过饱和使得药物颗粒结晶沉淀，由于药物纳米颗粒倾向于聚集形成较大颗粒，因此常需要加入稳定剂以抑制其长大。为得到均匀的纳米颗粒，需要控制搅拌速率、不同溶剂的比例、药物含量以及温度。通常，较快的搅拌速率可以增加物

质扩散以快速形成过饱和并增加晶核个数，从而生成更小的颗粒<sup>[16]</sup>；增大反溶剂与溶剂的比率有利于在两相界面形成更高的过饱和度，以快速成核。过高的药物浓度会导致溶液粘度增大，影响药物扩散，而且也会增加颗粒聚集的可能<sup>[17]</sup>，但是过少的药物含量不利于生产率提高，因此适当的药物量有利于生成较小的颗粒。此外，低温下药物的饱和溶解度降低，使得过饱和更容易实现，而由于结晶是一个放热过程，低温有利于药物颗粒成核，形成更小颗粒。相对于高压均化法和研磨法，沉淀法更简单且易操作，也节省能耗，因而应用广泛。Zhong 等<sup>[18]</sup>通过将头孢拉啶的盐酸溶液与三乙胺-丙酮的混合物进行混合沉淀，制备得到粒径为 200-400 nm 的头孢拉啶粒子，结果表明该纳米化过程并未改变头孢拉啶的分子状态，但结晶度有所减小。由于沉淀法要求药物能溶解在某一种溶剂中，且该溶剂能与另一种溶剂互溶，而得到产品后，有机溶剂必须能完全的去除以防止残留危害。这些要求使得沉淀法不能广泛运用于所有难溶性药物，也限制了沉淀法推广。

### 1.1.2 传统药物固体复合物的制备

传统的药物固体复合物的制备方法一般都先将药物、分散剂或者稳定剂（通常聚合物、表面活性剂或者多孔材料）与特定的有机溶剂混合，并通过不同的方法制备为颗粒悬浮液，再将有机溶剂去除，形成稳定的药物分散体。药物均匀分散于聚合物、表面活性剂中，或者负载嵌入与多孔材料中。

通常颗粒悬浮液可以通过高压均化法或球磨研磨法制备，并通过冷冻干燥、喷雾干燥等制得固体分散体。冷冻干燥又称升华干燥，是将物料冷冻至水的冰点以下，并置于高真空(10~40 Pa)的容器中，通过供热使物料中的水分直接从固态冰升华为水汽的一种干燥方法。喷雾干燥是指用喷雾器将料液喷成雾滴分散于热气流中，使料液所含水分快速蒸发的一种干燥方法。Gao 等<sup>[19]</sup>利用高压均化法制备得到冬凌草甲素纳米悬浮剂，以甘露醇作为分散体，并通过冷冻干燥法制备得到纳米复合颗粒。Van Eerdenbrugh 等<sup>[20]</sup>利用研磨法制备桂利嗪、伊曲康唑和苯基丁氮酮的纳米悬浮剂，并加入 SiO<sub>2</sub>、CaHPO<sub>4</sub> 等作为赋形剂，制备混合悬浮液，并通过喷雾干燥的方法制备得到纳米固体复合颗粒。使用冷冻/喷雾干燥器可以得到粒度均一的颗粒，且易于放大化工业生产，缺点是固气比较低，设备体积庞大，体积传热系数小，热效率较低。

此外，也有学者利用溶剂蒸发法，即将药物溶于适当的有机溶剂中，按一定比例

加入稳定剂，持续搅拌一段时间后，常压或者减压蒸去有机溶剂，即可得到分散均匀的药物分散体系。例如 Hu 等<sup>[21]</sup>将吡啶美辛溶解于丙酮，并加入 3D 孔道有序的 SiO<sub>2</sub>，不断搅拌后除去丙酮，将吡啶美辛负载于二氧化硅孔道内（孔径为 200 nm），得到分散的纳米颗粒，研究表明该吡啶美辛纳米制剂，能有效增溶并减小肠胃刺激。这种制备方法相对于高压均化法或球磨研磨法的优点是可避免热应力的引入，从而避免药物降解，缺点是难以完全除去有机溶剂。当大规模生产时，也会遇到基于溶剂挥发产生的问题。

## 1.2 超临界流体

### 1.2.1 超临界流体简介

超临界流体(Supercritical fluid, SCF)是指温度和压力处于临界温度（Critical Temperature,  $T_c$ ）和临界压力（Critical Pressure,  $P_c$ ）以上的流体。超临界流体兼具气体和液体的性质，它的密度与液体相近，比一般气体大两个数量级；而粘度比液体小，扩散速度比液体快；溶解低挥发物质的能力较强，表面张力为零，具有良好的流动性和传递性能。表 1-1 比较了超临界流体与气体和液体物理性质<sup>[22]</sup>。

表 1-1 超临界流体与气体、液体物理性质比较<sup>[22]</sup>

Table 1-1. The comparison among supercritical fluid, gas and liquid

物理性质	密度, g/cm <sup>3</sup>	粘度, g/(cm·s)	扩散系数, cm <sup>2</sup> /s
气体	$0.6 \times 10^{-3} - 2 \times 10^{-3}$	$10^{-2}$	0.1
超临界流体	0.2-0.9	0.03-0.1	$10^{-4}$
液体	0.6-1.6	0.2-3.0	$10^{-5}$

常见的超临界流体有二氧化碳、水、氮气、乙醇、乙烷等。其中最受重视的是 CO<sub>2</sub>，其研究和应用也最为广泛。这是因为它具有许多优良的实用特性：临界条件温和(临界温度  $T_c = 31.3$  °C，临界压力  $P_c = 7.37$  MPa)，对设备要求不高，操作条件容易实现；化学性质不活泼、价格便宜，无味、无毒、不易燃、易获得高纯度气体；对大多数物质有较大的溶解度。另外，其他超临界流体如氮气(临界温度  $T_c = -147.0$  °C，临界压力  $P_c = 3.39$  MPa)也具有上述其中的一些很好的特点，在超临界微粒化技术中有一定的应用，但其与有机溶剂的相溶性有限，限制了其应用。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库