

微粉化反式肉桂酸的反溶剂重结晶法制备与表征

赵修华, 刘 影, 王卫国, 李 娜, 葛云龙, 李 永, 祖元刚*

东北林业大学 森林植物生态学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 目的 以乙醇做溶剂, 超纯水作为反溶剂, HPMC 作为表面活性剂制备反式肉桂酸(TCA)微粉, 通过单因素分析法, 对 TCA 微粉颗粒大小和形貌的主要影响因子(沉积时间、药物质量浓度、溶剂与反溶剂比、表面活性剂用量、搅拌强度)进行考察。方法 分别利用透射电镜(TEM)、激光粒度分析方法、傅里叶变换红外光谱(FTIR)、质谱分析(LC-MS)、X射线衍射(XRD)、差示扫描(DSC)、溶出度对所得 TCA 微粉进行了表征。结果 获得的 TCA 纳米粒为球形, 平均粒径为 130 nm; 纳米化后的 TCA 质量分数由 99.0%提高至 99.8%, 溶出速率是原药的 1.67 倍。结论 采用反溶剂重结晶法制备 TCA 超微粉, 能够提高 TCA 在水中的溶解度和分散性, 为进一步的制剂开发提供基础。

关键词: 反溶剂法; 反式肉桂酸; 单因素分析法; 超微粉; 溶出度; 抗氧化; 生物利用度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)15-2165-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.009

Preparation and characterization of micronized *trans*-cinnamic acid by anti-solvent crystallization method

ZHAO Xiu-hua, LIU Ying, WANG Wei-guo, LI Na, GE Yun-long, LI Yong, ZU Yuan-gang

Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** Using ethanol as solvent, deionized water as anti-solvent, and HPMC as the surfactant, to prepare *trans*-cinnamic acid (TCA) micro powder by single factor analysis. The effects of five experimental parameters on the mean particle size (MPS) and morphology of TCA nanosuspension were investigated. **Methods** Transmission electron microscope (TEM), laser granulometric analysis, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), high performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), and dissolution were used to analyze the characteristic of micronized TCA nanosuspension. **Results** The micronized TCA with an MPS of 130 nm was obtained under the optimum conditions. The dissolution rate of TCA nanosuspension was 1.67 times of raw drug. **Conclusion** Using anti-solvent recrystallization to prepare micronized TCA can improve the solubility and dispersion of TCA nanosuspension in water, and they provide the basis for further formulation development.

Key words: anti-solvent method; *trans*-cinnamic acid; univariate analysis; ultrafine; dissolution; antioxidation; bioavailability

反式肉桂酸(桂皮酸, *trans*-cinnamic acid, TCA)是樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的主要化学成分之一, 具有抗菌、升白细胞、利胆和抗癌作用, 体外可抑制黑色素瘤及肝癌细胞增殖和促进其分化, 可间接结合于 DNA 上调控某些基因的表达, 阻断肿瘤细胞的生长增殖且无胚胎毒性表现, 临床用于治疗结核病^[1]。TCA 具有显著的抗氧化功效, 作为一种天然口服的抗氧化剂, 可清除机体的氧自

由基, 防止其攻击细胞膜、损伤细胞, 具有延缓衰老, 提高免疫力功效^[2]。但是由于 TCA 水溶性差, 口服生物利用度低, 使其应用受到了限制。

为了提高难溶性药物的生物利用度, 可以通过制备颗粒小、粒度分布均匀的微粉来解决, 超细化是提高难溶药物生物利用度的一种有效途径^[3]。药物微粉化技术主要包括球磨法、气流粉碎法、超临界流体技术和沉淀法等。机械粉碎法是目前广泛使

收稿日期: 2014-02-27

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2012BAD21B05)

作者简介: 赵修华(1979—), 男, 副研究员, 主要研究方向为植物化学与植物药。

*通信作者 祖元刚 E-mail: yuangangzu@163.com

用的药物微粉化方法,但机械粉碎法能耗大、效率低,并且产品粒度分布较宽^[4-6]。采用超临界流体技术制备微粉存在着设备投资大、收率低及难以工业化等缺点^[7-10]。

反溶剂重结晶法^[11-15]是通过加入药物的不良溶剂改变其饱和溶解度而使药物颗粒重新结晶析出的过程,是制备微粉化药物的一种重要方法。与传统药物微粉化技术相比较,具有成本低、易操作及易工业化等优点而显现出良好的应用前景。目前,通过该方法已成功制备得到了多种难溶性口服药物^[16-19]。本实验采用反溶剂重结晶法制备 TCA 超微细颗粒,主要改善 TCA 的水溶性、提高生物利用度和口服抗氧化力,通过单因素优化的方法得到分散性较好、粒度分布均匀的 TCA 超微细颗粒。原药和微粉的表征通过透射电镜 (TEM)、激光粒度分析方法、傅里叶变换红外光谱 (FTIR)、质谱 (LC-MS)、X 射线衍射 (XRD)、差示扫描的 CAL-orimetr Y (DSC) 进行分析。通过 HPLC 测定 TCA 微粉的溶解度、溶出速率、质量分数。

1 仪器与材料

78HW—1 数显恒温磁力搅拌器,杭州仪表电机有限公司;美国布克海文高分辨率 Zeta 电位及粒度分析仪 Zeta PALS; BS—110 型电子分析天平,德国 Sartorius 公司; Quanta—200 型扫描电镜 (SEM),美国 FEI 公司;美国 Nicolet 公司出品的 8700 型傅里叶红外光谱仪;有机微孔滤膜 (0.45 μm),上海新亚净化器件。

TCA,分子式为 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$,相对分子质量为 148.16,质量分数为 $\geq 99\%$,批号为 C6004-100G,由美国西格玛奥德里奇公司提供;无水乙醇,由天津市天力化学试剂有限公司提供;去离子水为实验室自制;羟丙基甲基纤维素 (HPMC),由阿拉丁试剂有限公司提供;聚山梨酯 80,天津博迪化工有限公司;胃蛋白酶,国药集团化学试剂有限公司;乙腈为色谱级,其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 反溶剂重结晶过程

通过溶解度实验,选取乙醇作为溶剂、去离子水为反溶剂进行 TCA 的超微粉制备。将一定质量浓度的 TCA 乙醇溶液加入带有控温水浴的烧杯中,在数显恒温磁力搅拌器下控制搅拌速度,待温度稳定在预设值后,将一定体积的反溶剂一次性加入到 TCA 乙醇溶液中,瞬间形成乳白色的混悬液,达到

预定沉积时间后,取 1 mL 混悬液用相同体积比的溶剂与反溶剂混合液稀释 3 倍,置于激光粒度仪中检测颗粒大小。同时将剩余混悬液用孔径为 0.22 μm 的有机微孔滤膜滤过,并用去离子水清洗 3 次以除去残留的乙醇。滤饼用水复溶,在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中预冻 12 h,再置于冻干机器冻干 48 h,即得到 TCA 微粉。

2.2 单因素优化

通过预试验,本研究筛选 5 个对 TCA 微粉粒径影响较大的因素进行单因素试验,分别是药物质量浓度、溶剂与反溶剂比、沉积时间、表面活性剂用量、搅拌强度。以上各因素的水平设定如下:药物质量浓度 (30、50、100、150、170 mg/mL);溶剂与反溶剂比分别为 (1:1、1:2、1:4、1:6、1:8);沉积时间 (3、5、10、20、30 min);表面活性剂量 (0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%);搅拌强度 (500、1 000、1 500、2 000、2 500 r/min)。按照沉积时间、药物质量浓度、溶剂与反溶剂比、表面活性剂用量和搅拌强度先后顺序逐渐考察各因素对 TCA 微粉粒径影响,每个因素的最优水平基于粒径最小原则进行选取。每个因素重复 3 次。

2.2.1 沉积时间对 TCA 粒径的影响 在药物质量浓度、溶剂与反溶剂体积比、表面活性剂 HPMC 用量和搅拌强度分别为 100 mg/mL、1:4、0.3%、1 000 r/min 的反应条件下,得到 TCA 纳米混悬剂的粒径。沉积时间为 3、5、10、20、30 min 时考察 TCA-乙醇溶液的粒径大小,粒径分别为 (187.5 ± 0.9)、(216.2 ± 1.6)、(171.8 ± 1.5)、(171.1 ± 1.2)、(160.2 ± 1.8) nm。从以上数据可以看出,随着时间的变化,药物的平均粒径逐渐趋于平稳,当沉积时间达到 30 min 时,药物的平均粒径和 10 min 时相比,并无大的变化,考虑到最佳的时间条件,选用 10 min 作为制备药物的最佳沉积时间。0~5 min,由于微粉的制备过程是将反溶剂添加到溶剂中,整个混悬液的过饱和度逐渐变大,所以在 0~5 min 粒径会比较大,5~30 min,随着搅拌时间的加长,混悬液趋于稳定,过饱和度也增大到最大值,并且维持不变,从而导致粒径有所减小,并且最终维持不变。

2.2.2 药物质量浓度对 TCA 粒径的影响 TCA-乙醇溶液质量浓度对颗粒的大小有很重要的影响。在 10 min 和 1 000 r/min 的反应条件下,将 0.3% 的 HPMC 水溶液按 1:4 的体积比分别加入到质量浓度为 30、50、100、150、170 mg/mL 的 TCA-乙醇

溶液中, 所得浆料颗粒粒径分别为 (261.3 ± 1.3) 、 (196.9 ± 3.6) 、 (152.1 ± 2.4) 、 (110.9 ± 1.8) 、 (105.4 ± 2.6) nm。采用 30 mg/mL 的质量浓度时, 由于颗粒析出速度非常快, 容易发生球状颗粒团聚现象, 且产品粒度较大; 当 TCA-乙醇溶液的质量浓度增加到 170 mg/mL 时, 析出沉淀较快, 得到的 TCA 平均粒径较小, 这说明药物质量浓度越高, 在其他因素不变的情况下, 过饱和度越大, 粒径越小。由此可以看出随着质量浓度的增大, TCA-乙醇溶液呈现粒径逐渐减小的趋势, 所以质量浓度定为 170 mg/mL。

2.2.3 溶剂与反溶剂比对 TCA 粒径的影响 在沉积时间为 10 min, 0.3% HPMC, 搅拌转速为 1 000 r/min 下将反溶剂加入到质量浓度为 170 mg/mL 的 TCA-乙醇溶液中, 考察体积比对结晶过程的影响。实验采用 1:1、1:2、1:4、1:6、1:8 体积比, 结果颗粒粒径分别为 (220.2 ± 1.6) 、 (102.8 ± 2.6) 、 (111.7 ± 1.4) 、 (170.5 ± 1.5) 、 (165.7 ± 2.3) nm。从以上结果可以看出, 当溶液反溶剂的体积比为 1:2 时, 平均粒径达到最小值, 同时粒度分布均匀, 但是此时的得率并不是最高, 考虑到得率的问题, 体积比为 1:4 时, 得率为 94.12%, 所以本实验选用 1:4 作为最佳的体积比。

2.2.4 表面活性剂 HPMC 用量对 TCA 粒径的影响 HPMC 的用量对药物的平均粒径并无太大的影响。在 10 min 的沉积时间下, 按照 1:4 的体积比, 把质量浓度为 170 mg/mL 的 TCA-乙醇溶液加入到质量分数分别为 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5% 的 HPMC 水溶液中, 结果颗粒粒径分别为 (112.4 ± 0.8) 、 (136.2 ± 0.5) 、 (91.17 ± 0.3) 、 (105.9 ± 0.4) 、 (119.7 ± 0.6) nm, 当 HPMC 质量分数为 0.3% 时, 药物的平均粒径达到最小值。在将表面活性剂用量控制在 0.1%~0.5% 时, 表面活性剂用量不是影响药物的粒径大小关键因素, 但是加入表面活性剂可以得到分布均匀、形状规则的 TCA 微粉混悬液。

2.2.5 搅拌强度对 TCA 粒径的影响 实验结果表明随着搅拌速度的增加, TCA-乙醇溶液的平均粒径逐渐减小, 这说明搅拌强度对 TCA-乙醇溶液的平均粒径影响很大。沉积时间为 10 min, 按 1:4 的体积比, 0.3% HPMC, 将质量浓度为 170 mg/mL 的 TCA-乙醇溶液加入水中, 分别进行 500、1 000、1 500、2 000、2 500 r/min 5 个梯度的搅拌速度实验, 结果颗粒粒径分别为 (170.1 ± 3.6) 、 (115.6 ± 1.9) 、

(107.7 ± 0.4) 、 (100.1 ± 1.5) 、 (92.4 ± 3.3) nm, 结果搅拌转速为 2 500 r/min 时药物的平均粒径最小, 可见随着搅拌转速的增大, 产物颗粒尺寸逐渐减小, 高搅拌转速下制备的颗粒要比低搅拌转速下所得颗粒小, 并且粒度分布更窄, 颗粒更加均匀。高速搅拌强化了液相间的微观混合效果, 使溶液混合更加均匀, 促使晶核快速生成, 利于颗粒均匀生长, 从而能够得到粒度分布较好的 TCA 微粉, 因此选择搅拌转速在 2 500 r/min。

2.2.6 最优化研究 基于以上单因素试验, 确定 TCA 反溶剂重结晶的最佳条件: 沉积时间为 10 min, TCA 质量浓度为 170 mg/mL, 溶剂反溶剂体积比为 1:4, 表面活性剂 HPMC 质量分数为 0.3%, 搅拌强度为 2 500 r/min, 在此条件下进行 3 次验证实验, 所得微粉化 TCA 的粒径为 130 nm。后续研究中的微粉化 TCA 均是该条件下制备所得。

2.3 TCA 微粉表征

2.3.1 形态和粒径分析 使用 SEM 检测原药的形貌粒径, 将 TCA 原药直接放在铝盘表面的碳条上, 检测之前用溅射镀膜机喷金 4 min, 制备好的样品用 SEM (Quanta200, FEI, The Netherlands) 进行检测。随机选择 30 个颗粒进行粒径检测, 取其平均数则为原药的平均粒径。

使用 TEM H-7650 透射电子显微镜检测 TCA 微粉颗粒的形态。将得到的 TCA 混悬液 8 μ L 直接滴在碳包覆的铜栅上, 并在室温下干燥, 采用 TEM 测定其形貌。微粉化 TCA 的粒径通过激光粒度仪进行测定, 取 3 mL 纳米混悬液, 样品用去离子水稀释到适当浓度放在比色皿内, 于室温下采用 Brookhaven 公司的 Zeta PALS 型激光粒度仪进行检测。图 1-A 展示了 TCA 原药的扫描电子显微镜图片, 从图片上可以看出 TCA 原药的粒子是粒径为 5~50 μ m 的长方体结构晶体。在图 1-B 中显示, 最优条件下通过反溶剂重结晶制备的微粉化 TCA 粒子形态是近球形的, 同时从 TCA 的正态分布曲线 (图 2) 上也可以看出, 通过实验得到了平均粒径为 130 nm 的 TCA 微粉, 即制备后 TCA 的形态有了很大的变化, 粒径更小, 分布也更均匀, 这与透射电镜测得的结果一致。

2.3.2 FTIR 分析 TCA 样品与溴化钾粉末按 1% 混合稀释, 然后用研钵充分将大颗粒物质研成细粉末, 将样品压在样品盘上, 在 4 000~500 cm^{-1} 进行红外扫描分析, 解析度为 4 cm^{-1} 。将得到的 TCA 微粉、

TCA 含甘露醇的微粉以及原粉进行红外光谱的对比分析,结果如图3所示,TCA 原粉和微粉的红外吸收峰位置基本相同,说明反溶剂重结晶法所制得的微粉与原粉对比,化学结构基本没有变化。含甘露醇的 TCA 微粉与前两者不同的主要原因是冻干辅料甘露醇的特征吸收导致的。

2.3.3 质谱分析 运用 API3000 (AB, USA) 质谱仪来分析 TCA 微粉的相对分子质量。把原药和微粉

5 mg 溶于 10 mL 甲醇溶液中,以 10 000 r/min 进行 10 min 离心,取上清进行检测。质谱仪在负离子模式下进行检测。图4呈现了 TCA 的质谱图,从图4可以得出 TCA 原药和微粉的相对分子质量分别是 148.1 和 148.2,与文献报道的 TCA 相对分子质量 148.16 一致,二者的相对分子质量并没有发生变化,这一结果与 FTIR 结果吻合,由此可以判断通过反溶剂重结晶法得到的 TCA 微粉化学结构没有发生变化。

2.3.4 XRD 分析 称取样品 10 mg,使用 X 射线粉末衍射仪对 TCA 微粉的晶体结构进行分析。检测条件如下:扫描步长为 0.02° ,扫描范围 $5^\circ \sim 50^\circ$,电压 40 kV,电流 30 mA。图5显示了原药、微粉化 TCA 和加甘露醇的超细 TCA 的 X 射线衍射对比检测结果,TCA 原药有几种不同的峰分别在衍射角 2θ 为 9.618° 、 18.710° 、 19.574° 、 22.730° 、 25.284° 、 27.314° 、 29.418° 、 31.860° 、 33.776° 出现,这些峰的出现表明 TCA 原药是以晶体形式存在的。相反的是,与 TCA 原药对比,微粉化的 TCA 仅仅出现了几个很弱的峰 2θ 为 5.560° 、 18.372° 、 16.982° ,这些峰的消失或者减弱,说明两者的物理结构不同。这表明 TCA 粒子在经过反溶剂重结晶之后,呈现出低结晶态。低结晶态的药物粒子比结晶态的药物粒子具有较高的溶出速率和生物利用度,因此,会在较短的时间内发挥其自身的作用。

2.3.5 DSC 分析 称取 TCA 原药和微粉各 5 mg,放入量热池内进行测试。分析检测条件:温度 $35 \sim 200^\circ\text{C}$,升温速度 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 。图6显示了 TCA 原药和微粉、加甘露醇的超细 TCA 的 DSC 曲线图,TCA 原药显示出熔点峰在 134.7°C ,而微粉化 TCA 的熔点峰出现在 133.6°C ,结果表明最优条件下的 TCA 粒子的熔点降低了 1.1°C ,这个证据表明了微粉化的 TCA 有很低的结晶度,这个结果和 XRD 图谱的结果是一致的。TCA 微粉表面能的提高与表面原子的增多为表面原子提供了 1 个不完全的配位层。因此,TCA 微粉的熔化不需要很多的能量,这也是超细微粒熔点下降的原因。

2.3.6 液相色谱分析条件 使用美国 Waters 公司的 Waters 色谱仪器进行高效液相色谱分析。色谱柱为中国生产的 Diamonsil C_{18} 反相柱 ($250\text{ mm} \times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$)。流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (30:70),柱温为室温,进样量为 $20\text{ }\mu\text{L}$,体积流量为 $1\text{ mL}/\text{min}$,检测波长为 278 nm ^[20]。

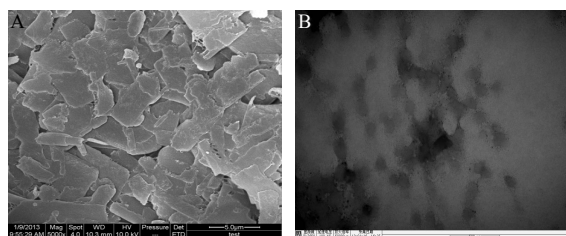


图1 TCA 原药 (A) 和微粉 (B) 的扫描电镜图

Fig. 1 SEM images of raw TCA particles (A) and TCA nanoparticles (B)

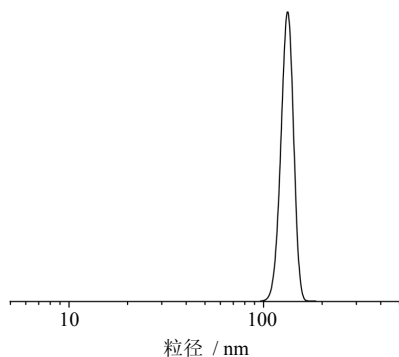


图2 TCA 微粉的粒径正态分布曲线图

Fig. 2 Size distribution and mean diameter of TCA nanoparticles suspension

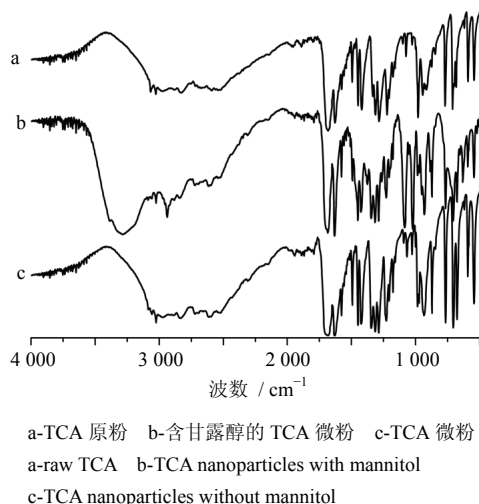


图3 原药及微粉的 FTIR 图谱

Fig. 3 FTIR spectra of raw TCA and TCA nanoparticles

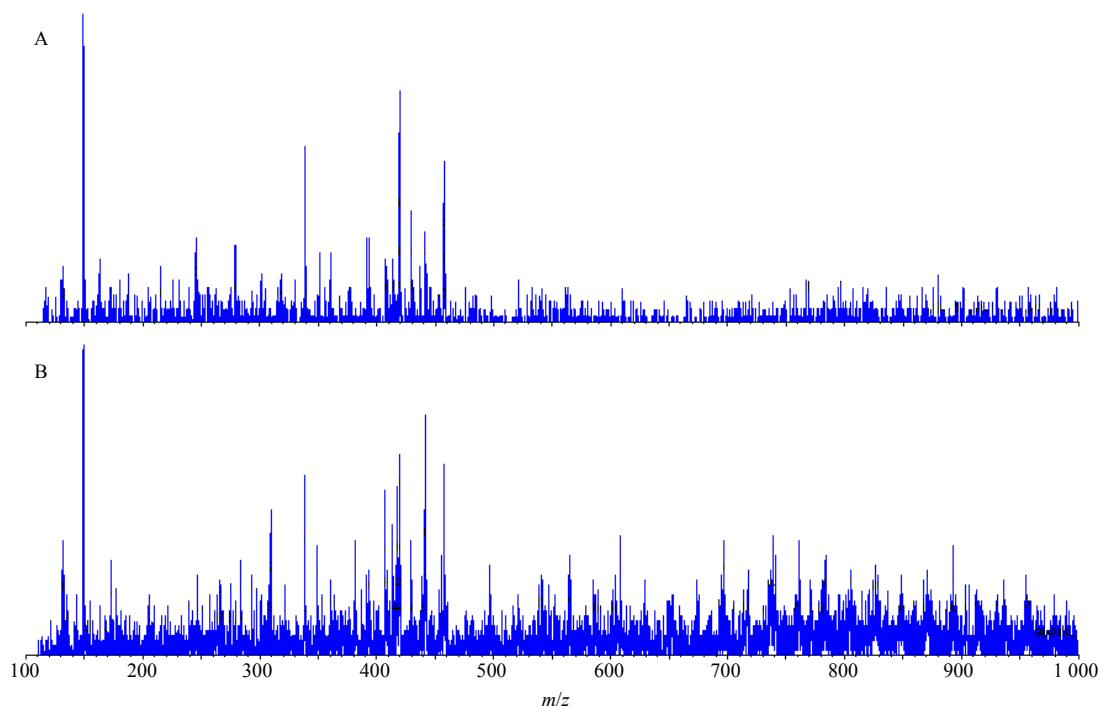
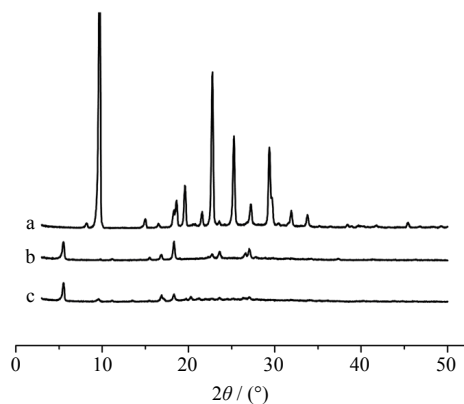


图 4 TCA 原药 (A) 及微粉 (B) 的质谱图

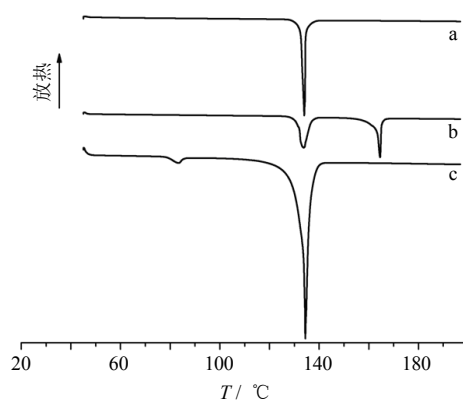
Fig. 4 Mass spectrogram of raw TCA (A) and TCA nanoparticles (B)



a-TCA 原粉 b-含甘露醇的 TCA 微粉 c-TCA 微粉
a-raw TCA b-TCA nanoparticles with mannitol
c-TCA nanoparticles without mannitol

图 5 原药及微粉的 XRD 图谱

Fig. 5 XRD patterns of raw TCA and TCA nanoparticles



a-TCA 原粉 b-含甘露醇的 TCA 微粉 c-TCA 微粉
a-raw TCA b-TCA nanoparticles with mannitol
c-TCA nanoparticles without mannitol

图 6 原药及微粉的 DSC 图谱

Fig. 6 DSC curves of raw TCA and TCA nanoparticles

2.3.7 药物纯度分析 使用 HPLC 法对 TCA 原粉和微粉的质量分数进行分析对比。把 0.5 mg 的原粉和微粉溶于 10 mL 流动相当中,放入高速离心机中 10 000 r/min 离心 10 min,取上清液 20 μ L 直接进样进行检测,按照峰面积计算药物质量浓度并折算成质量分数。分析条件和“2.3.6”项相同,检测重复进行 3 次。通过高效液相色谱仪对经过反溶剂重结晶后的微粉进行质量分数检测,TCA 原药的出峰时

间是 19.333 min,TCA 微粉的出峰时间是 19.958 min,根据标准曲线进行计算,回归方程 $Y=81\,499X+58\,903$, $r=0.999\,6$,原粉的质量分数为 99.0%,而微粉的质量分数则达到了 99.8%,其原因可能是反溶剂结晶过程中因为同种分子聚集而引起质量分数的增加。

2.3.8 溶出度测试 TCA 的原药和微粉的溶出度用透析法来进行分析。搅拌速度和溶液温度分别为

75 r/min 和 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$, 人工胃液作为溶解介质^[21]。将含有 5 mg TCA 的原药和微粉加入到透析袋中, 200 mL 人工胃液为溶解介质, 在 2、5、10、20、30、45、60、90、120 min 时取样 5 mL, 同时补以同体积等温溶出介质。将滤液离心取上清, 直接进入 HPLC 系统, 用于测定 TCA 质量浓度。分析条件和“2.3.6”项相同, 检测重复进行 3 次。图 7 呈现了最优条件下 TCA 原药和微粉的溶出曲线, 微粉化的 TCA 较原药相比, 溶出速率有了很大的提高。从图 7 中可以看出, 微粉化的 TCA 在 120 min 达到了 86% 的药物溶出, 相同条件下的 TCA 原药仅达到了 51.5%。由于微粉化 TCA 溶解度和溶出速率的增加, 可以减小 TCA 的粒径, 增加比表面积。因此, 更低的结晶度和更小的药物颗粒比结晶的药物具有更高的溶解速度和生物利用度。由此也可以证明, 它们可以在最短的时间内发挥生物活性。

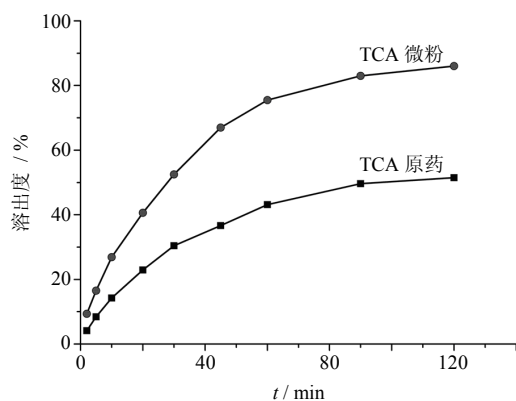


图 7 原药和微粉的溶出曲线图
Fig. 7 Dissolution profiles of raw TCA and TCA nanoparticles

3 讨论

在本研究中, 通过采用反溶剂重结晶法, 改善 TCA 的水溶性差、溶出度低的缺点, 得到微粉化的 TCA。最终确定乙醇作为溶剂、去离子水和表面活性剂 HPMC 作为反溶剂是最佳组合。研究结果表明沉积时间为 10 min, 药物质量浓度为 170 mg/mL, 溶剂与反溶剂体积比为 1:4, HPMC 用量为 0.3%, 搅拌强度为 2 500 r/min, 是制备微粉化 TCA 的最优工艺条件。药物质量浓度、搅拌强度对药物微粉化的影响比较大, 沉积时间、体积比、HPMC 的用量等因素也对 TCA 微粉化起着一定的作用。通过单因素分析方法, 测得微粉平均粒径达到 130 nm, 与最初预测结果相近。表明单因素分析法寻求反溶剂重结晶制备 TCA 微粉的最佳工艺条件切实可行。TEM

结果表明 TCA 由原来分布不均匀的长方形粒子, 通过微粉化得到了分布均匀、颗粒较小的球形粒子。对 FTIR 和质谱的分析, 说明微粉化的 TCA 化学结构未发生变化, XRD 分析表明原药的晶体结构为结晶形, 微粉化的 TCA 粒子的结晶度显著降低。在 DSC 的检测中, 最优条件下的 TCA 粒子的熔点降低了 1.1 $^\circ\text{C}$, 这个证据表明了微粉化的 TCA 有较低的结晶度, 这与 XRD 图谱是一致的。经过反溶剂重结晶之后 TCA 微粉的质量分数由 99.0% 提高至 99.8%。与 TCA 原药对比, 在溶解速率上微粉是原药的 1.67 倍。

本实验以难溶性药物 TCA 为研究对象, 考察了反溶剂重结晶的实验方法的可行性, 并确定了最优工艺条件, 表征了微粉化药物的理化性质的各项指标及稳定性。以上实验结果为进一步开发 TCA 的药物新剂型奠定了研究基础, 具有广阔的市场前景。

参考文献

- [1] 李利君, 黄文艺, 冯 君, 等. 非水毛细管电泳/紫外检测法测定肉桂中的肉桂酸和肉桂醛 [J]. 分析测试学报, 2007, 26(2): 274-276.
- [2] 赵春贵, 张立伟, 王 晖. 肉桂酸及其衍生物抗氧化活性研究 [J]. 食品科学, 2005, 26(1): 218-226.
- [3] 陈芬儿, 余红霞, 万江陵. 沙丁胺醇硫酸盐的合成研究 [J]. 中国药物化学杂志, 1993, 5(3): 215-217.
- [4] 张汝冰, 刘宏英, 李凤生. 纳米技术在生物学和药学领域的应用 [J]. 现代化工, 1999, 19(7): 49-51.
- [5] 龙 涛, 皮振邦, 田熙科, 等. 超细阿奇霉素的制备及表征 [J]. 化工进展, 2005, 24(7): 763-766.
- [6] 杨 芳, 沈志刚, 陈建峰. 反溶剂重结晶法制备微粉化奈普生的研究 [J]. 北京化工大学学报, 2006, 33(3): 15-18.
- [7] 刘学武, 李志义, 夏远景, 等. 超临界反溶剂过程制备银杏叶提取物超细微粒 [J]. 高校化学工程学报, 2005, 19(4): 550-553.
- [8] Ruch F, Matijevic E. Preparation of micrometer size budesonide particle by precipitation [J]. *J Colloid Interf Sci*, 2000, 229(1): 207-211.
- [9] 谢玉洁, 王洁欣, 乐 园, 等. 反溶剂重结晶法制备阿奇霉素超细粉体 [J]. 北京化工大学学报, 2011, 38(3): 17-21.
- [10] 任夫健, 张同来, 于 伟. 药物微粉制备及防团聚技术 [J]. 现代化工, 2005, 25(10): 66-68.
- [11] 周敏毅, 陈建峰, 刘晓林. 用反溶剂重结晶法制备微粉化布洛芬的研究进展 [J]. 化工进展, 2003, 22(5): 524-527.

- [12] 杨 雁, 钟 杰. 头孢拉定微粉化 [J]. 北京化工大学学报, 2004, 31(5): 15-17.
- [13] Zhang J Y, Shen Z G, Zhong J, *et al.* Preparation of amorphous cefuroxime axetil nanoparticles by controlled nanoprecipitation method without surfactants [J]. *Int J Pharm*, 2006, 323(1/2): 153-160.
- [14] Wang Z, Chen J F, Le Y, *et al.* Preparation of ultrafine beclomethasone dipropionate drug powder by antisolvent precipitation [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2007, 46(14): 4839-4845.
- [15] 周敏毅, 陈建峰, 刘晓林. 通过反溶剂重结晶法改善布洛芬的水溶性 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2003, 30(4): 6-8.
- [16] Chen J F, Zhang J Y, Shen Z G, *et al.* Production and characterization of amorphous cefuroxime axetil drug nanoparticles with novel technology: high-gravity antisolvent precipitation [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2006, 45(25): 8723-8727.
- [17] Li X S, Wang J X, Shen Z G, *et al.* Preparation of uniform prednisolone microcrystals by a controlled micro-precipitation method [J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(12): 26-32.
- [18] Zhao H, Wang J X, Wang Q A, *et al.* Controlled liquid antisolvent precipitation of hydrophobic pharmaceutical nanoparticles in microchannel reactor [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2007, 46(24): 8229-8235.
- [19] 张纪尧, 沈志刚, 陈建峰. 通过冷冻干燥水溶胶制备微粉化的辛伐他汀 [J]. 高校化学工程学报, 2006, 20(5): 814-819.
- [20] 袁祥慧, 杨惠莲. 高效液相色谱法测定五苓片中肉桂酸含量 [J]. 中国药业, 2011, 20(9): 18-19.
- [21] 王 焱, 宋小玲, 陈银芳, 等. 龙胆总苷胃漂浮微丸制备及其体外释药特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1751-1755.