

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610165253.X

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100441196C

[22] 申请日 2006.12.15

[21] 申请号 200610165253.X

[73] 专利权人 北京化工大学

地址 100029 北京市朝阳区北三环东路 15 号

[72] 发明人 陈建峰 王国联 邵磊 王洁欣
沈志刚

[56] 参考文献

CN1606433A 2005.4.13

JP2006-45117A 2006.2.16

CN1634113A 2005.7.6

US6068859A 2000.5.30

超声乳化溶剂扩散法制备阿奇霉素超细粉体. 龙涛等. 武汉大学学报(理学版), 第 50 卷第 6 期. 2004

超细阿奇霉素的制备及表征. 龙涛等. 化工进展, 第 24 卷第 7 期. 2005

高压均质法制备阿奇霉素超微粉体. 王龙艳等. 化工时刊, 第 19 卷第 9 期. 2005

审查员 何朝辉

[74] 专利代理机构 北京思海天达知识产权代理有限公司

代理人 沈波

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 4 页

[54] 发明名称

一种制备微粉化阿奇霉素的方法

[57] 摘要

一种制备微粉化阿奇霉素的方法, 属于药物超细粉体制备领域, 特别是阿奇霉素超细粉体的制备。具体地, 本发明是将市售阿奇霉素原料药溶于有机溶剂中得到阿奇霉素原料溶液, 然后在一定温度下, 按照一定的溶液与反溶剂的体积比, 将阿奇霉素原料溶液加入反溶剂中, 经磁力搅拌充分混合后, 使阿奇霉素结晶沉淀出来, 得到结晶浆液, 再在一定温度下陈化后, 经过滤、洗涤、干燥得阿奇霉素微粉化产品。该方法既可以得到阿奇霉素超细颗粒, 又可以得到粒度均匀的球形自组装二次结构颗粒。此方法工艺简单、操作安全、成本低、易于实现微粉化阿奇霉素的工业化生产, 所得产品较原料药具有更快的溶出速率和更高的溶解度。

1. 一种制备微粉化阿奇霉素的方法，其特征步骤包括：

1) 将阿奇霉素溶解于甲醇、乙醇、三氯甲烷、丙酮或它们的混合物中，配制阿奇霉素原料溶液，所述原料溶液浓度为相同温度下阿奇霉素饱和浓度的5% - 95%；

2) 设定重结晶温度为 $5^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ ，按照一定的溶液与反溶剂的体积比，将阿奇霉素原料溶液加入反溶剂中，阿奇霉素原料溶液与反溶剂的体积比为 $1:2 - 1:50$ ，经搅拌 $1\text{s} - 120\text{s}$ 使其充分混合，使阿奇霉素结晶沉淀出来，得到结晶浆液；

3) 将步骤 2) 中所得阿奇霉素结晶浆液在 $40^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ 进行陈化，陈化时间为 $1\text{h} - 5\text{h}$ ；

4) 将步骤 3) 中陈化后的结晶浆液经过过滤、洗涤、干燥得阿奇霉素微粉化产品。

2. 根据权利要求 1 所述的制备微粉化阿奇霉素的方法，其特征在于：所述的反溶剂为水以及一切与阿奇霉素原料溶液相混溶，但与阿奇霉素不溶的有机或无机溶剂。

3. 根据权利要求 1 所述的制备微粉化阿奇霉素的方法，其特征在于：所述步骤 2) 中搅拌速度为 $300\text{rpm} - 3000\text{rpm}$ 。

4. 一种制备微粉化阿奇霉素的方法，其特征步骤包括：

1) 将阿奇霉素溶解于甲醇、乙醇、三氯甲烷、丙酮或它们的混合物中，配制阿奇霉素原料溶液，所述原料溶液浓度为相同温度下阿奇霉素饱和浓度的5% - 95%；

2) 设定重结晶温度为 $5^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ ，按照一定的溶液与反溶剂的体积比，将阿奇霉素原料溶液加入反溶剂中，阿奇霉素原料溶液与反溶剂的体积比为 $1:2 - 1:50$ ，经搅拌 $1\text{s} - 120\text{s}$ 使其充分混合，使阿奇霉素结晶沉淀出来，得到结晶浆液；

3) 将步骤 2) 中所得阿奇霉素结晶浆液在室温进行陈化，陈化时间为 $50\text{s} - 300\text{s}$ ；

4) 将步骤 3) 中陈化后的结晶浆液经过过滤、洗涤、干燥得阿奇霉素微粉化产品。

一种制备微粉化阿奇霉素的方法

技术领域

本发明属于药物超细粉体制备领域，特别是阿奇霉素超细粉体的制备。

背景技术

阿奇霉素是一种新型大环内酯类抗生素，结构与红霉素相似，但其抗菌谱较红霉素更广，抗菌活性更强，化学性质也更稳定，尤其是对酸的稳定性远远高于红霉素。其化学名为 9-脱氧-9 α -氮杂-9 α -甲基-9 α -红霉素 A [CAS83905-01-5]。它是由 Bright (美国专利 4,474,768) 和 Kobrehel 等 (美国专利 4,517,357) 首先发明，主要用于敏感微生物所致疾病。

阿奇霉素的上市剂型主要有片剂、胶囊剂、干混悬剂等口服剂型。据有关文献报道，本品仅有 37% 的口服生物利用度。究其原因，主要是由于阿奇霉素是水难溶性药物，通过口服给药进入人体后，很难达到良好吸收，大部分药物以原形排出体外。为达到药效的目的，不得不增加药物的使用量，这样不仅在临床上就造成很大浪费，而且还会给肠胃增加副作用。

对于口服制剂，药物活性组分在机体中的溶出速度决定了生物利用度的大小。排除其他因素影响，固体药物的溶出速度主要取决于与溶剂液体接触的颗粒表面积的大小。因此，通过对难溶性药物进行微粉化，以减小药物颗粒粒径进而增加其比表面积，对提高生物利用度有着非常重要的意义。

中国专利 CN1634113A 中描述了利用超声乳化溶剂扩散法制备阿奇霉素超细粉体的方法：在超声的条件下，将阿奇霉素乙醇溶液滴入含有稳定剂的水溶液中，直至体系变混浊，再将混浊的溶液体系陈化一段时间后，高速离心分离得固体物质，并洗涤、干燥得到平均粒径在 500nm 的阿奇霉素超细粉体。此方法涉及到超声条件，不仅能耗高，而且只适于小批量实验，很难实现工业化生产。另外，乳化剂的引入给后续处理过程带来不便，并增加了原料的成本。龙涛等 [超细阿奇霉素的制备及表征. 龙涛等. 化工进展,

2005, 24(7): 763-766]采用超音速气流粉碎技术进行了阿奇霉素微粉化实验, 得到平均粒径在 $1.13\mu\text{m}$ 的阿奇霉素粉体。此方法得到的药物粉体往往粒度分布较宽, 并且由于高能量的输入, 很容易造成粉碎后的颗粒团聚。另外, 气流粉碎还会引起粉尘污染和静电安全等问题。

发明内容

针对现有技术存在的不足, 本发明的目的在于提供一种工艺简单、操作安全、成本低、易于工业化放大生产的制备微粉化阿奇霉素的方法, 进一步希望解决粒度可控、形貌可控的问题。

本发明是在搅拌条件下, 将阿奇霉素原料的溶液加入对阿奇霉素不溶解的反溶剂中进行沉淀结晶, 可以制得微粉化的阿奇霉素颗粒, 而且, 此方法无需任何表面活性剂和乳化剂。

具体地说, 本发明涉及一种制备微粉化阿奇霉素的方法, 其特征步骤包括:

- 1) 将市售阿奇霉素溶解于有机溶剂, 配制一定浓度的阿奇霉素原料溶液;
- 2) 设定重结晶温度, 按照一定的溶液与反溶剂的体积比, 将阿奇霉素原料溶液加入反溶剂中, 使其充分混合, 经搅拌一段时间, 使阿奇霉素结晶沉淀出来, 得到结晶浆液;
- 3) 将步骤 2) 中所得阿奇霉素结晶浆液在一定温度下进行陈化;
- 4) 将步骤 3) 中所得浆液经过过滤、洗涤、干燥得到阿奇霉素微粉化产品。

在上述步骤 2) 中, 反溶剂重结晶过程在带有搅拌装置的反应釜中进行, 均采用将阿奇霉素原料溶液迅速倒入反溶剂中的加料方式, 使混合体系在瞬间达到较高的过饱和度, 有利于小颗粒的生成。

用于本发明的阿奇霉素原料溶液包括任何符合药典规定的市售阿奇霉素溶解于合适的溶剂中而得到的阿奇霉素溶液。

在上述溶液中, 通常使用的有机溶剂包括甲醇、乙醇、三氯甲烷、丙酮或它们的混合物, 优选乙醇。并且, 在上述第 1) 步中所述的“溶解”是指阿

奇霉素在溶剂中形成基本澄清的溶液。

在本发明中，由于阿奇霉素在部分溶剂中，尤其在乙醇中溶解度较大，利用饱和溶液进行重结晶时，瞬间析出大量晶体，颗粒间碰撞的机会明显增多，导致颗粒团聚严重，因此阿奇霉素原料溶液不宜采用饱和浓度。本发明选取阿奇霉素的原料溶液浓度为相同温度下阿奇霉素饱和浓度的5% - 95%，优选20% - 50%。

用于本发明的反溶剂为水以及一切与溶剂相混溶，但对阿奇霉素不溶的有机或无机溶剂，从经济、清洁原料角度考虑，优选反溶剂为水。

本发明所使用的搅拌速度为300rpm-3000rpm，搅拌速度越高，对传递过程和微观混合过程的强化越强烈，越容易得到粒径分布窄的小颗粒，转速越低，这种强化作用越弱，得到的粒子越大，粒度分布越宽。但搅拌转速过大，会造成较高的能耗。因此，本发明优选重结晶过程的转速为800rpm-1000rpm。

本发明中，搅拌时间为1s-120s，适当延长搅拌时间有利于阿奇霉素溶液与反溶剂更加充分地混合，提高产品的收率，但搅拌时间过长会造成晶体长大。因此，本发明优选搅拌时间为50s-60s。

本发明选择结晶温度为5℃ - 50℃，实验过程表明：在乙醇 - 水体系中进行反溶剂重结晶时，结晶温度控制在5℃以下时几乎没有晶体析出，5℃-10℃时存在结晶诱导时间，而控制较高的结晶温度时，阿奇霉素晶体能迅速析出，但温度过高时晶体生长速度也会明显增大，不利于得到粒度小的颗粒。因此，本发明优选结晶温度为10℃ - 25℃。

本发明中，阿奇霉素的原料溶液和反溶剂的体积比是影响产品颗粒大小和形貌的重要因素，只有严格控制溶液反溶剂体积比在一定范围内，才能制备出阿奇霉素超细颗粒和具有表面多孔、内部中空的自组装球形二次结构的颗粒。本发明选择溶液反溶剂体积比为1:2 - 1:50，优选1:10 - 1:20。

为了制得粒度和形貌均可控的阿奇霉素粉体，在本发明的方法所述步骤3)中，针对所需得到的不同粒度和形貌的粉体，所采用的陈化温度和陈化时间有所不同。要得到阿奇霉素超细颗粒需在较高温度下陈化较长时间，本发明选择陈化温度和时间分别为40℃-70℃和1h-5h，优选为50℃-60℃和2h-3h，此时可得到平均粒径在500nm左右的阿奇霉素超细粉体；另外，要得

到具有表面多孔、内部中空的自组装球形二次结构的颗粒，需在室温（约 20℃左右）条件下，控制较短的陈化时间，本发明选择陈化时间为 50s-300s，优选为 1min-2min，可得粒径在 10-20 μm 之间的具有自组装球形二次结构的颗粒，此颗粒具有表面多孔、内部中空的结构，这一特殊的形貌和结构决定了此粉体具有良好的分散性和流动性，同时具有非常高的比表面积。

综上所述，可看出本发明所指出的方法工艺简单、所有操作中不涉及危险品及高压等危险环境，操作安全，且成本低，易于工业化放大生产，通过控制原料溶液和反溶剂的体积比，可以得到粒度可控、形貌可控的微粉化阿奇霉素。

附图说明

为进一步借助实施例介绍本发明，现将所用附图说明如下：

图 1 是阿奇霉素原料药的扫描电子显微镜照片。

图 2 是本发明的方法制备的阿奇霉素超细粉体的扫描电子显微镜照片。

图 3 是本发明的方法制备的具有自组装球形二次结构阿奇霉素粉体颗粒的 800 倍扫描电子显微镜照片。

图 4 是本发明的方法制备的具有自组装球形二次结构阿奇霉素粉体颗粒的一个破损结构的 8000 倍扫描电子显微镜照片。

图 5、6 是本发明的方法制备的具有自组装球形二次结构阿奇霉素粉体颗粒的 1000 倍扫描电子显微镜照片。

图 7 是本发明的方法制备的近似球形的二次结构阿奇霉素颗粒的扫描电子显微镜照片。

图 8 是阿奇霉素微粉化前后的红外光谱图，其中，曲线 A 是原料药的红外光谱，曲线 B 是乙醇/水体系重结晶产品的红外光谱。

具体实施方式

实施例 1

采用市售的，符合药典规定的阿奇霉素原料药，如图 1 中扫描电镜 (SEM)

照片所示, 粒径在 20-100 μm 之间、是粒度大小不均匀、形貌不规则的颗粒。将阿奇霉素原料药溶解于无水乙醇中, 配制成浓度为 0.2g/ml (为 20 $^{\circ}\text{C}$ 时阿奇霉素在乙醇中饱和浓度的 50% 左右) 的阿奇霉素原料溶液 (在本实施例中是阿奇霉素原料的乙醇溶液)。通过恒温水浴控制重结晶温度为 18 $^{\circ}\text{C}$ 。取上述阿奇霉素的乙醇溶液 10ml, 迅速加入装有 200ml 反溶剂 (在本实施例中是水) 的反应釜中, 即, 阿奇霉素原料溶液与反溶剂的体积比为 1: 20, 在控制搅拌速度为 1000rpm 的条件下搅拌 1min, 得到阿奇霉素结晶浆液。将所得结晶浆液在 60 $^{\circ}\text{C}$ 陈化 3h, 然后用真空泵抽滤, 并用水洗涤滤饼 2-5 次, 在 50-60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥, 即得阿奇霉素微粉化产品。通过 SEM 观测, 如图 2 所示, 产品粒子均匀, 平均粒径在 500nm, 其中至少 80% 的粒子粒径在 300-800nm。

实施例 2

操作参数与实施例 1 相同, 仅不同的是改变重结晶的温度为 30 $^{\circ}\text{C}$ 。通过 SEM 观测, 所得阿奇霉素微粉化产品的粒子形貌与实施例 1 相似, 但粒子的平均粒径在 1 μm 左右, 其中至少有 80% 以上粒子粒径在 0.5-3 μm 之间。

实施例 3

操作参数与实施例 1 相同, 仅不同的是改变阿奇霉素原料溶液与反溶剂 (在本实施例中是水) 的体积比为 1:10。通过 SEM 观测所得产品, 产品粒子粒径基本在 0.5-1 μm 之间, 但团聚情况严重。

实施例 4

将阿奇霉素原料药溶解于无水乙醇中, 配制成浓度为 0.08g/ml (为 20 $^{\circ}\text{C}$ 时阿奇霉素在乙醇中饱和浓度的 20% 左右) 的阿奇霉素原料溶液 (在本实施例中是阿奇霉素原料的乙醇溶液)。采用阿奇霉素原料溶液与反溶剂 (在本实施例中是水) 的体积比为 1:10, 重结晶温度为 20 $^{\circ}\text{C}$ 。将重结晶所得浆液在室温 (20 $^{\circ}\text{C}$ 左右) 条件下陈化 1min, 然后进行真空抽滤, 用水洗涤滤饼 2-5 次, 在 50-60 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥, 即得阿奇霉素微粉化产品。通过 SEM 观测, 如图 3, 4 所示, 所得阿奇霉素粉体为具有表面多孔的自组装球形二次结构的颗粒, 粒

径分布在 10-20 μm 之间；从如图 4 所示单个破损颗粒的 SEM 可以看出，颗粒表面粗糙多孔，内部为中空结构。由其特殊的形貌和结构决定了，此颗粒具有良好的流动性和非常高的比表面积，BET 测试进一步证实了这一观测结果。溶出效果表明，此阿奇霉素粉体在水中的溶出速率和溶解度明显优于原料药。

实施例 5

操作参数与实施例 4 相同，仅不同的是改变陈化时间为 2min。通过 SEM 观测所得产品如图 5 所示，仍为球形二次结构颗粒，微观结构有所变化，表面疏松多孔，但粒径增大，80% 以上在 25-30 μm 之间。

实施例 6

操作参数与实施例 4 相同，仅不同的是改变陈化时间为 5min。通过 SEM 观测所得产品如图 6 所示，同样为球形二次结构颗粒，微观结构进一步改变，粒径也进一步增大，80% 以上在 29-34 μm 之间，并且由粒径较大的一次颗粒构成，此结构的改变导致颗粒的比表面有所下降。

实施例 7

操作参数与实施例 4 相同，仅不同的是改变阿奇霉素乙醇溶液的浓度为 0.02g/ml（为 20 $^{\circ}\text{C}$ 时阿奇霉素在乙醇中饱和浓度的 5% 左右）。通过 SEM 观测所得产品，为近似球形的二次结构颗粒（如图 7 所示），粒径在 10 μm 左右，但团聚比较松散，易破碎，大部分颗粒成形不完整，而且构成二次颗粒的一次粒子明显变大，所得干粉的比表面积明显降低。

见图 8，通过本发明的方法制备的微粉化阿奇霉素，经红外光谱检测，可看出，其红外谱图与阿奇霉素原料药的谱图一致，证明反溶剂重结晶过程未改变阿奇霉素的化学性质。

通过在水中进行的溶出效果测定，微粉化后的阿奇霉素均较原料药具有更快的溶出速率和更高的溶解度。



图 1

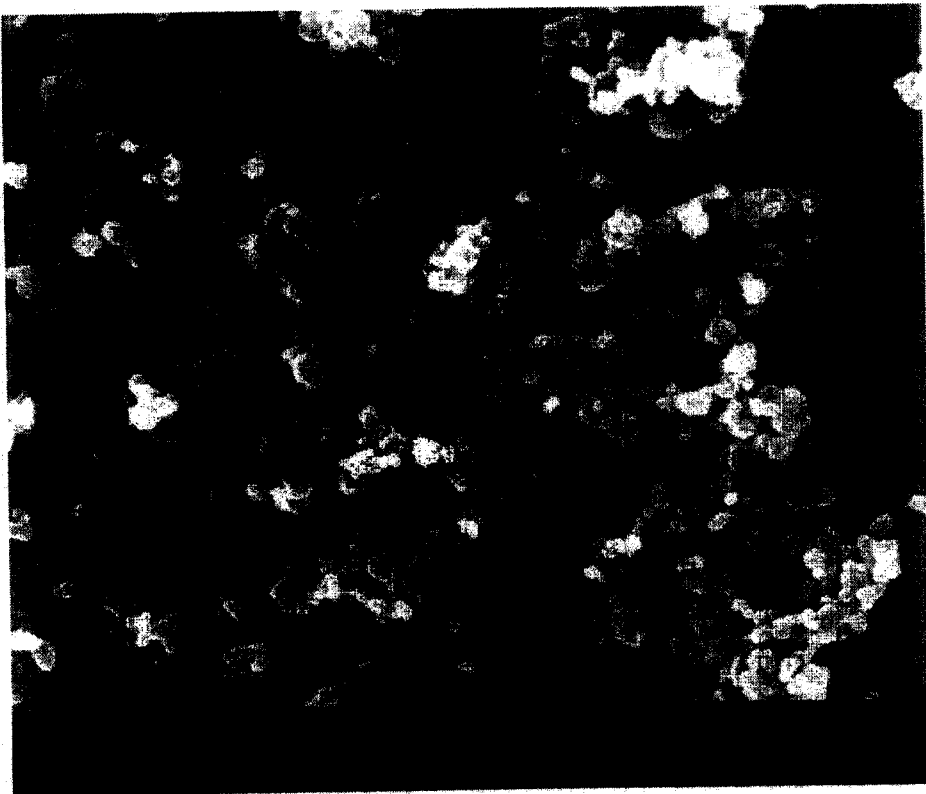


图 2

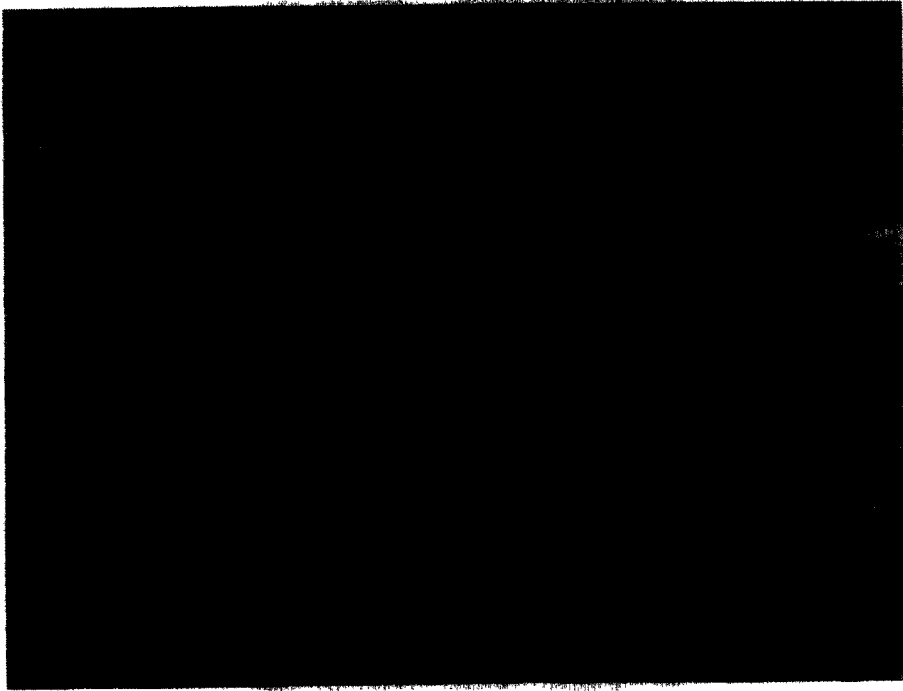


图 3

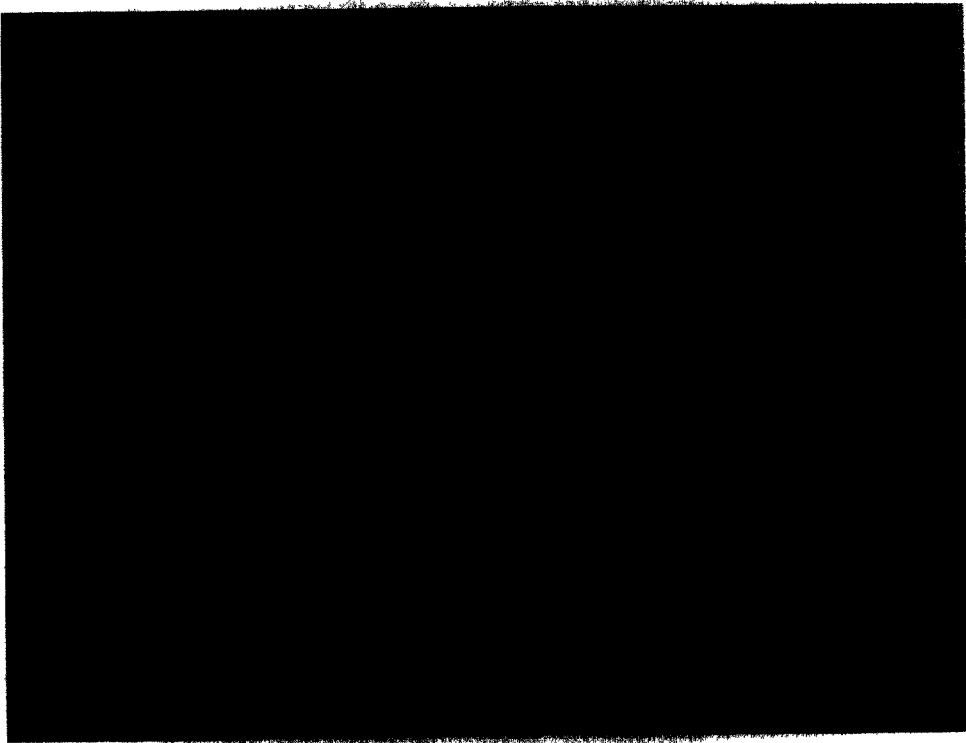


图 4

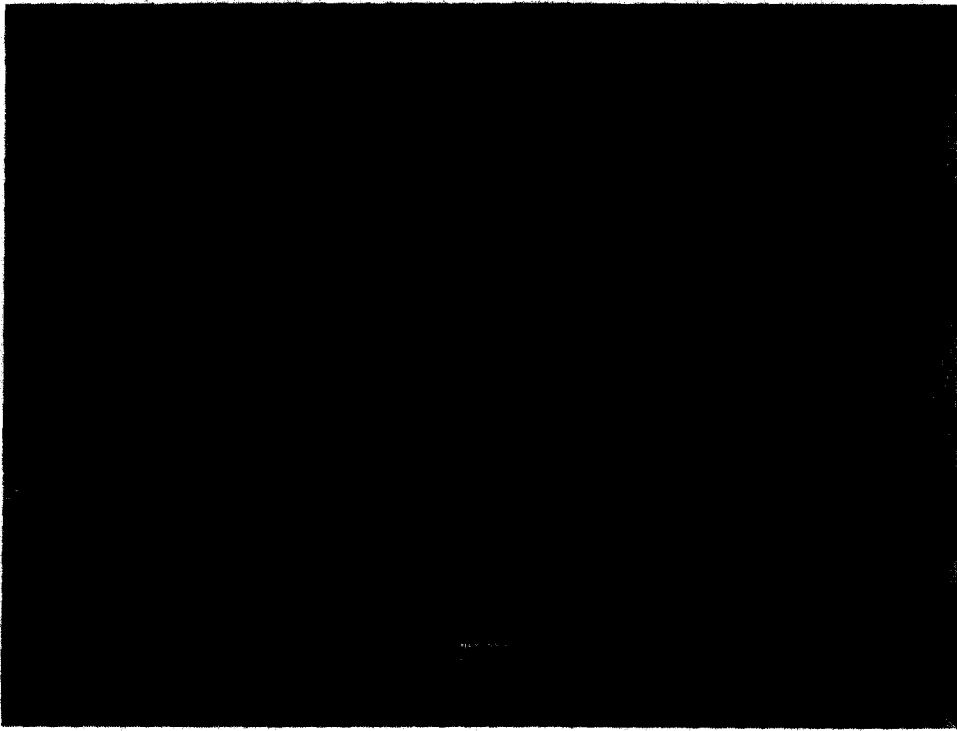


图 5

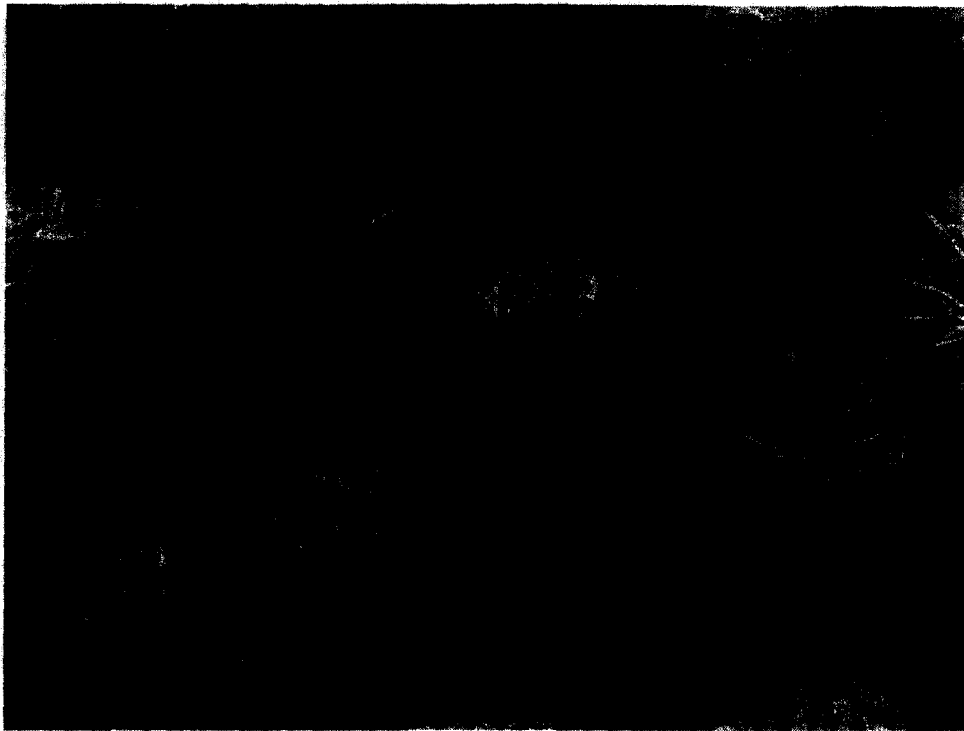


图 6

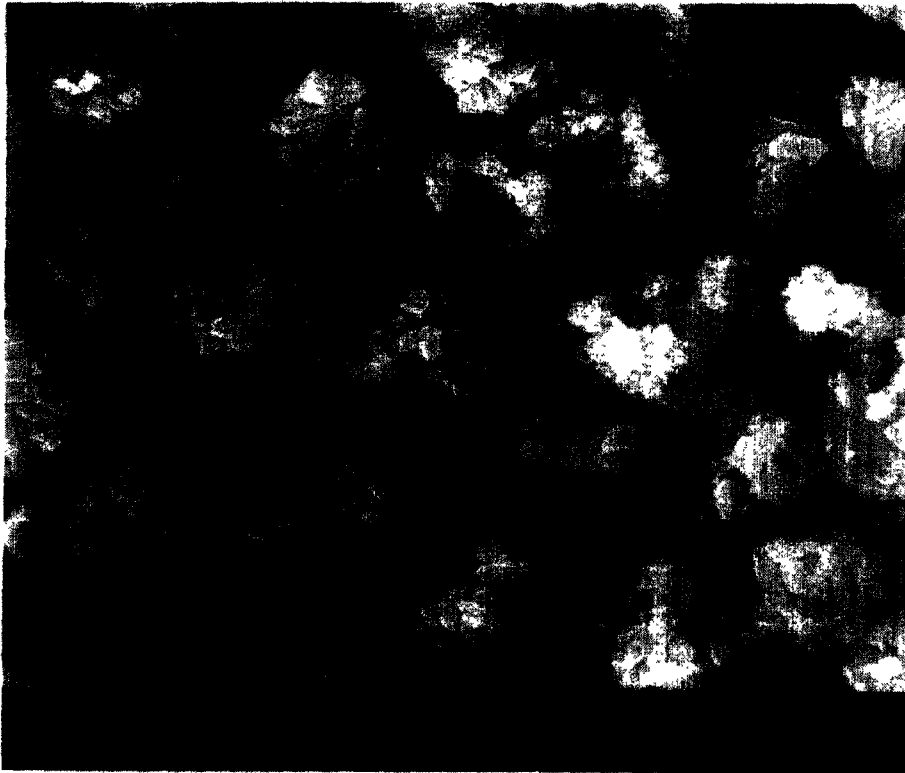


图 7

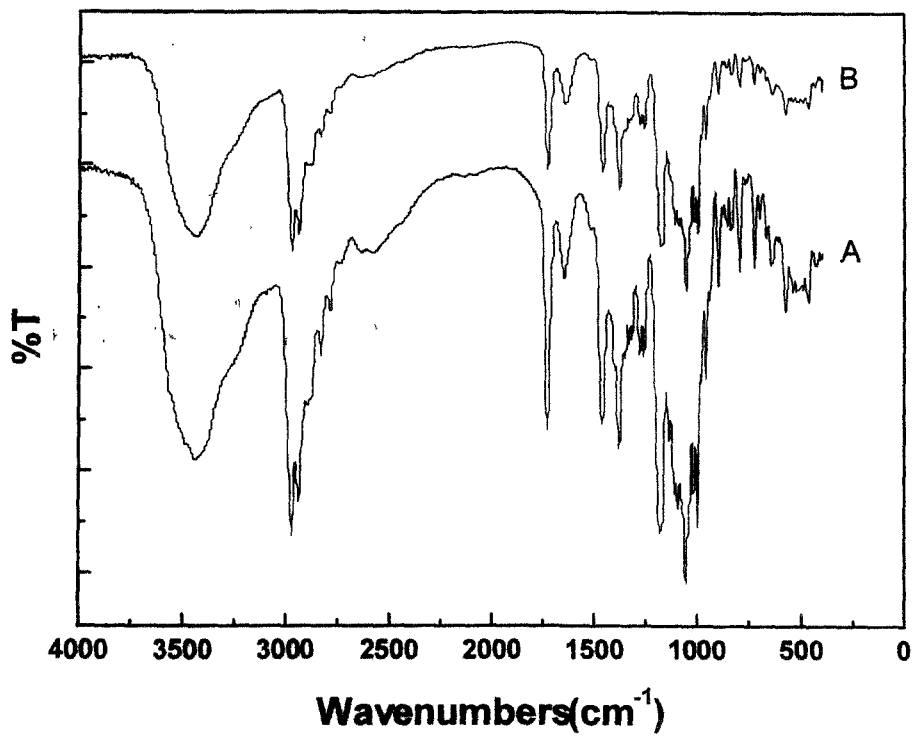


图 8