

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

應用超臨界反溶劑沉積法生產藥物微粒之熱力學研究(2/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2214-E-002-017-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學化學工程學系暨研究所

計畫主持人：陳延平

報告類型：完整報告

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 12 月 19 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫期末報告

應用超臨界反溶劑沉積法生產藥物微粒之熱力學研究(2/2)

計畫編號：NSC-93-2214-E-002-017

執行期限：93年8月1日至94年7月31日

主持人：陳延平 台大化工系教授

一、摘要

在本研究中，建立一批式超臨界反溶劑沉積設備，以二氧化碳做為反溶劑，針對醫藥物質進行微粒化與再結晶研究，選擇兩種非類固醇抗發炎藥物(NSAID)即水楊酸胺(Salicylamide)與蘇林達克(Sulindac)做為處理對象。並由SEM、XRD與DSC等材料分析對處理前後藥物微粒之特性進行探討。經批式超臨界反溶劑沉積操作處理後，水楊酸胺之結晶型態有明顯改變，由原本不規則狀態變為規則之長條型外觀。而經處理後之蘇林達克，雖然結晶型態沒有明顯改變，但其粒徑大小有明顯降低，粒徑大小由原始約 $50\mu\text{m}$ 降低為約 $1\mu\text{m}$ 。經XRD之分析可知，處理後藥物特定晶面之繞射峰強度有所修飾。而由DSC之分析可知，處理前後藥物熔點一致，表示在操作過程中，沒有藥物分解或變質發生。除了實驗探討外，由熱力學計算亦可知，利用預測性狀態方程式PSRK，能對溶劑與反溶劑二成分混合物之液相體積性質做合理預測。同時溶劑之部分莫爾體積亦與溶質之飽和溶解度變化趨勢相關，可利用此一預測型狀態方程式，進行批式超臨界反溶劑沉積操作之系統選擇與操作參數設計參考。

二、緣由與目的

對醫藥物質而言，其平均粒徑與粒徑分佈，對生體可用率(Bioavailability)有關鍵性影響。藥物粉體經微粒化後，粒子尺寸變小且比表面積增大，可增加醫藥物質之溶解速率而可在較少的投藥劑量下達到相同治療效果，同時降低藥物在人體可能產生的副作用。此外，藥物經微粒化後，投遞途徑亦可隨之改變(Foster et al., 2003)。例如粒徑分佈介於 $1\text{-}5\mu\text{m}$ 之藥物，對於吸入劑型有最佳的使用效率(Shekunov et al., 2000)。可減少藥物因口服造成的效率降低與增加病患用藥的順從性。

傳統藥物微粒化技術如流體研磨(Fluid Milling)、噴霧乾燥(Spray Drying)、冷凍乾燥(Freeze-Drying)與溶液製備(Solution Preparation)等，皆存在能量需求大或溶劑殘留等問題，且無法得到狹窄之粒徑分佈。近十年來，超臨界流體粉體微粒化技術已成功應用於各領域，例如藥物、高分子、染料、超導體前驅物與固體推進劑等(Jung et al., 2001)。依超臨界流體在各技術中所扮演的角色不同而可將超臨界微粒化程序分為四大類，即超臨界溶液快速膨脹法(RESS)、氣體飽和溶液沉積法(PGSS)、膨脹液相減壓法(DELOS)、與超臨

界反溶劑法(SAS)四種。其中又以超臨界反溶劑沉積法之適用性廣，操作容易，成為文獻中最常使用的超臨界流體微粒化技術。就操作方式而言，超臨界反溶劑操作可分為批式(Batch)與連續式(Continuous)兩種。一般而言，批式操作能得到顆粒較大且具結晶特性之微粒，而連續式之操作，通常能得到較微小且部分結晶或非晶型之微粒，在本研究中，選擇批式超臨界反溶劑沉積法針對醫藥物質進行微粒化與再結晶研究，希望能藉由對該法的了解，對醫藥物質之結晶特性與微粒大小進行探討與分析。

就批式超臨界反溶劑沉積操作之熱力學性質而言，溶劑與反溶劑之體積膨脹程度為一重要操作參考，藉由選擇高體積膨脹程度之溶劑/反溶劑系統，有利於超臨界反溶劑沉積操作之進行。除了體積膨脹程度之外，溶劑與反溶劑二成分混合物中，溶劑之部分莫爾體積(Partial Molar Volume)變化，亦與溶質飽和溶解度變化趨勢相關(Chang et al., 1990)。因此，在本研究中，除了由實驗探討批式超臨界反溶劑沉積操作的微粒化與再結晶外，亦選擇一文獻中相當常使用之預測型狀態方程式PSRK(Predictive Soave-Redlich-Kwong)預測相關之熱力學性質。進而對批式超臨界反溶劑沉積法之操作參數選擇提出建議。

三、實驗方法與熱力學模式

3.1 實驗設備與方法

本研究中，所採用的批式超臨界反溶劑沉積設備乃參考文獻(Gallagher et al., 1989; Thiering et al., 2000)再經過適當修飾所得，如圖一所示。設備主要分為三部分，分別為二氧化碳輸送、高壓沉澱槽及低壓分離段。首先利用抽真空及二氧化碳除氣(Purge)進行系統預清洗，再進行測漏，測漏完畢後，將特定濃度之藥物溶液，由沉澱槽頂端注入，再將實驗系統置於恆溫水浴中靜置至溫度穩定。俟溫度穩定後，二氧化碳經一微計量閥調節升壓速率後進入沉澱槽內，因二氧化碳溶入溶液中所造成之體積膨脹效應，使藥物溶質之飽和溶解度降低進而快速生成藥物微粒。藥物微粒生成後，需在高壓下連續通入二氧化碳以去除殘餘溶劑，待溶劑去除完全，緩慢洩壓，蒐集沉澱槽內過濾片上之藥物微粒進行分析。

3.2 分析方法

在分析方法中，主要乃藉由SEM、XRD、DSC等，比較經批式超臨界反溶劑沉積操作處理前後，藥物微粒的外觀、結晶性質與粒徑大小等性質之改變。就SEM分析而言，取一定量藥物微粉，置於樣品盤

上真空鍍金後，以掃描式電子顯微鏡 (SEM, JOEL JSM-6300) 拍攝其顆粒型態。以此方式，觀察處理前後藥物微粒之結晶外觀改變。就藥物結晶特性分析而言，即藉由 X 光繞射儀 (XRD, Philips X'pert Diffractometer) 與微分掃描式卡計 (DSC, DuPont TA 2010) 來進行量測。在 XRD 分析中，繞射角度由 5 度掃描至 80 度，掃描速率為每分鐘 5 度。而 DSC 之分析可了解藥物結晶多晶型 (Polymorphism) 之存在與否，與藥物是否有分解或變質發生。DSC 分析之升溫速率設定為每分鐘 10°C。

3.3 熱力學模式

本研究中，選擇一預測型狀態方程式 PSRK (Predictive Soave-Redlich-Kwong) 進行批式超臨界反溶劑沉積操作中相關熱力學性質之預測。原始 SRK 狀態方程式形式如下：

$$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a(T)}{V(V+b)} \quad (1)$$

$$a(T) = 0.42747 \frac{R^2 T_c^2}{P_c} \alpha(T) \quad (2)$$

$$b = 0.08664 \frac{RT_c}{P_c} \quad (3)$$

該狀態方程式經 Holderbaum 等人修飾 $a(T)$ 中之溫度相關函數及引入 Huron-Vidal 形式之混合規則並加以修改後，再針對此狀態方程式進行官能積參數之回歸，即為具預測能力之 PSRK 狀態方程式 (Holderbaum et al., 1991)。

在批式超臨界反溶劑沉積操作之熱力學性質計算上，首先針對體積膨脹程度進行預測，其定義如下：

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{V_1(T, P, x_1) - V_2(T, P_0)}{V_2(T, P_0)} \quad (4)$$

其物理意義即反溶劑溶入液相中，造成的體積增加程度，因體積膨脹程度代表反溶劑溶入液相中的趨勢，因此，若溶劑與反溶劑系統具有較佳之體積膨脹性質，對批式反溶劑沉積之操作愈有利。此外，溶劑部分莫爾體積變化趨勢，亦與溶質之飽和溶解度變化趨勢相關，因此本研究中，亦預測溶劑於溶劑/反溶劑二成分系統中之部分莫爾體積，並與文獻中溶質的飽和溶解度趨勢做比較，希望能由二成分系統熱力學性質之計算，延伸應用在超臨界反溶劑沉積操作溶劑選擇與操作參數設計之參考。

四、結果與討論

本研究選定兩種非類固醇抗發炎藥物即水楊酸胺 (Salicylamide) 與蘇林達克 (Sulindac) 以批式超臨界反溶劑沉積操作進行藥物再結晶與微粒化。經 SEM 分析可知，經 SAS 操作處理後之水楊酸胺其結晶型態由原本不規則狀改變成規則狀之長條型結晶，如圖二 (a)(b) 所示。而對蘇林達克而言，雖然處理前後藥物微粒之結晶外觀改變不大，皆屬不規則之結晶外觀，但經 SAS 處理後之藥物，其粒徑大小有明顯降低，如圖二 (c)(d) 所示，處理後可得到約 1 μm 之藥物微粒。就藥物微粒之結晶特性而言，由 XRD 與 DSC 之分析可知，處理前後，藥物之 XRD 圖譜一致，但某些特定晶面之繞射峰強度有所改變。表示經 SAS 處理後，藥物微粒結晶特性有所修飾，圖三即經 SAS 操作處理前

後水楊酸胺之 XRD 圖譜，可明顯看出 2θ 角接近 7 度與 16 度之繞射峰在經 SAS 操作後，有明顯增強。不論是水楊酸胺或蘇林達克，處理前後藥物之 DSC 圖譜幾乎一致，表示在 SAS 操作過程中，藥物沒有分解或變質發生。圖四即為蘇林達克在不同溶劑使用下。經 SAS 操作前後之 DSC 圖譜，可明顯看出，處理前後，藥物之熔點不變。

除了實驗探討 SAS 操作效能外，本研究亦利用預測型狀態方程式 PSRK 預測操作中相關的熱力學性質。表一即本研究所考慮之溶劑系統、數據範圍與預測結果。本研究利用閃點計算 (Flash Calculation) 方式，計算最常被作為反溶劑的二氧化碳與常見有機溶劑之二成分混合物系統之氣液相平衡行為與體積性質。由表一的預測結果可知，PSRK 狀態方程式對氣液相平衡能有合理之預測，其預測平均誤差約為 6%。而在混合物的液相密度預測上，利用 PSRK 狀態方程式皆有明顯低估，其誤差約為 15%。而就體積膨脹程度預測而言，利用 PSRK 狀態方程式亦能得到合理的預測。圖五即利用 PSRK 狀態方程式預測不同溶劑在特定溫度下的體積膨脹行為，可以看出，PSRK 對體積膨脹之趨勢能得到合理的預測。除了對體積膨脹程度進行預測外，本研究亦針對二成分混合物中溶劑之部分莫爾體積進行預測，如圖六即預測特定溶劑在二成分混合物中溶劑之部分莫爾體積變化趨勢。除了預測此趨勢外，並將該趨勢與實際批式 SAS 操作中溶質飽和溶解度之變化趨勢做比較，如圖七所示。圖中溶質之飽和溶解度數據為文獻中所搜尋得 (Liu et al., 2000)，可以看出，溶劑的部分莫爾體積變化情形與溶質之飽和溶解度下降趨勢一致。因此，即可藉由對溶劑在二成分混合物中之部分莫爾體積變化趨勢，選擇批式超臨界反溶劑沉積操作中合理的操作區間。

五、結論

本研究選定批式操作之超臨界反溶劑沉積法，進行藥物之微粒化或再結晶研究，同時探討相關之熱力學性質計算。在實驗方面，藥物經該法處理後，可以得到規則的結晶外觀或粒徑大小約為一微米的藥物微粒，同時藥物的結晶性質有所修飾。此外，處理前後藥物沒有分解或變質發生。而在理論計算方面，利用預測型狀態方程式除了可以合理預測溶劑之體積膨脹性質而做為溶劑與反溶劑系統選擇的參考外，由部分莫爾體積與溶質飽和溶解度間之對比，亦可應用在操作區間選擇之的參考。

六、參考文獻

- Chang, C. J. and Randolph, A. D., Solvent expansion and solute solubility predictions in gas-expanded liquids, *AIChE J*, 36, 939-942, 1990
- Foster, N., Mammucari, R., Deghani, F., Barrett, A., Bezanehtak, K., Coen, E., Combes, G., Meure, L., Ng, A., Regtop, H., and Tandy, A., Processing pharmaceutical compounds using dense gas technology, *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 42, 6476-6493, 2003

Gallagher, P. M., Coffey, M. P., Krukonic, V. J. and Klasutic, N., "Gas Antisolvent Recrystallization: New Process to Recrystallize Compounds Insoluble in Supercritical Fluids", *Supercritical Fluid Science and Technology*, ACS Symposium Series 406, Washinton, DC, 334-354, **1989**

Holderbaum, T., and Gmehling, J., PSRK: a group contribution equation of state based on UNIFAC, *Fluid Phase Equilibria*, **70**, 251-265, **1991**

Jung, J., and Perrut, M., Particle design using supercritical fluids: Literature and Patent Survey, *J. Supercrit. Fluids*, **20**, 179-219, **2001**

Liu, Z., Yang, G., Ge, L., Han, B., Solubility of o- and p-Aminobenzoic acid in ethanol+carbon dioxide

at 308.15 K to 318.15 K and 15 bar to 85 bar, *J. Chem. Eng. Data*, **45**, 1179-1181, **2000**

Shekunov, B., York, P., Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design, *Journal of Crystal Growth*, **211**, 122-136, **2000**

Thiering, R., Dehghani, F., Dillow, A. and Foster, N. R. "The influence of operating conditions on the dense gas precipitation of model Proteins", *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **75**, 29-41, **2000**

表一 以 PSRK 計算超臨界反溶劑沉積法相關熱力學性質之數據範圍與計算結果

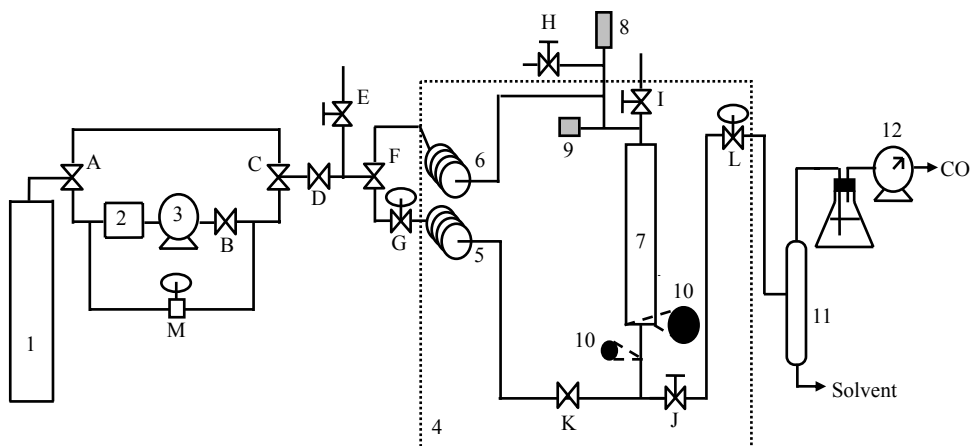
Solvent	T (K)	P (MPa)	Data points	ARDX (%)	ARDD (%)	ARDV (%)	Ref.
Acetone	298~313	1.0~8.0	15	1.59	17.13	20.91	[2],[3]
Acetonitrile	298~313	0.5~7.8	42	8.05	31.46	29.27	[1]
Benzene	344	6.9~11.0	16	0.63	7.36	2.72	[4]
1-Butanol	313	6.7~8.2	7	6.29	6.72	22.16	[8]
Cyclohexane	344	6.9~11.0	15	6.54	10.14	31.80	[4]
1,4-Dioxane	298~313	0.4~7.1	46	12.06	8.22	28.12	[1]
Ethanol	298.15	1.6~5.7	16	11.62	12.11	66.86	[1]
Ethyl Acetate	298~313	0.5~6.7	40	7.11	14.11	11.55	[1]
n-Hexane	273~303	1.1~6.1	24	1.38	12.24	6.74	[6]
Methanol	298~323	1.0~9.5	30	5.94	15.08	48.08	[7]
n-Pentane	278	0.2~3.8	10	4.26	12.08	13.76	[5]
Propionic acid	298~333	1.0~10.5	22	4.81	17.09	42.97	[3]
Grand				6.71	15.10	27.32	

$$ARDX = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{x_i^{cal} - x_i^{exp}}{x_i^{exp}} \right|$$

$$ARDD = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{\rho_{L,i}^{cal} - \rho_{L,i}^{exp}}{\rho_{L,i}^{exp}} \right|$$

$$ARDV = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \left| \frac{(\Delta V/V)_i^{cal} - (\Delta V/V)_i^{exp}}{(\Delta V/V)_i^{exp}} \right|$$

- [1] *J. Supercrit. Fluids*, **8**, 205-216 (1995)
 [2] *J. Chem. Eng. Jpn.*, **24**, 6, 767-771 (1991)
 [3] *J. Chem. Eng. Data*, **42**, 668-672 (1997)
 [4] *J. Chem. Eng. Data*, **32**, 369-371 (1987)
 [5] *J. Chem. Eng. Data*, **18**, 4, 416-419 (1973)
 [6] *Fluid Phase Equilib.*, **34**, 83-99 (1987)
 [7] *J. Chem. Thermodynamics*, **19**, 273-291 (1987)
 [8] *J. Chem. Eng. Data*, **41**, 324-325 (1996)



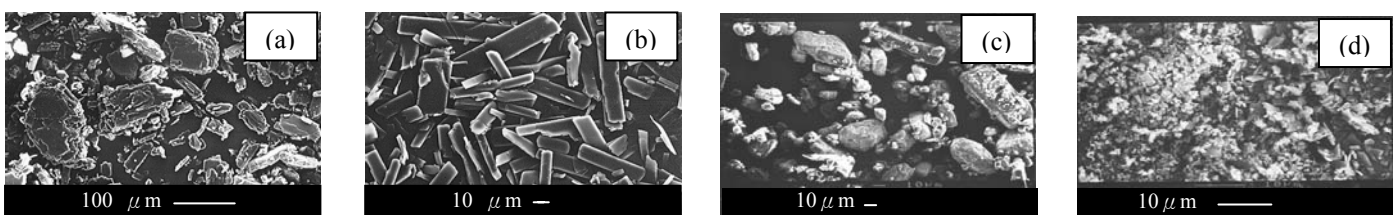
Valve description

- ⊗ : Three way needle valve (A, C, F)
- ⊗ : Check valve (B, D, K)
- ⊗ : Two way needle valve (E, H, I, J)
- ⊗ : Micrometering valve (G, L)
- ⊗ : Back pressure regulator

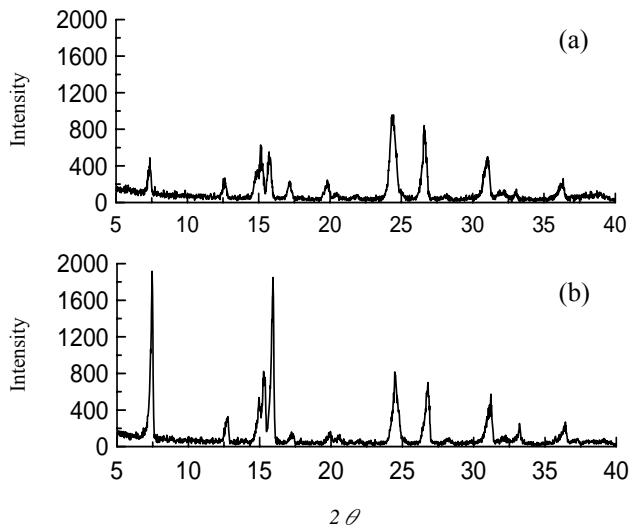
Element description

- 1 : CO₂ cylinder
- 2 : Cooler
- 3 : HPLC pump
- 4 : Water bath
- 5 : Pre-heater
- 6 : Pre-heater
- 7 : Precipitator
- 8 : Pressure transducer
- 9 : Thermometer
- 10 : Stainless frit
- 11 : Solvent trap
- 12 : Wet test meter

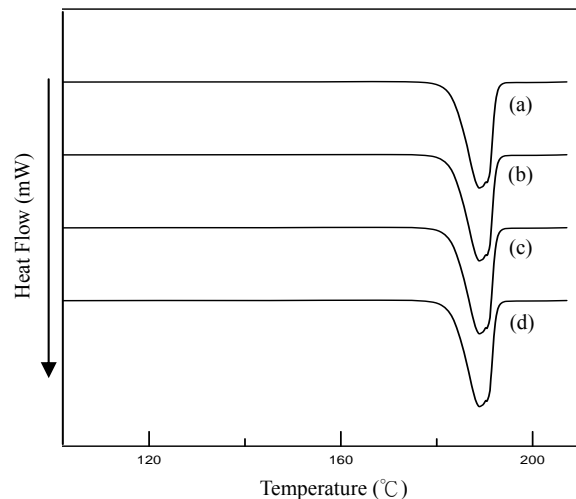
圖一 批式超臨界反溶劑沉積操作實驗設備圖



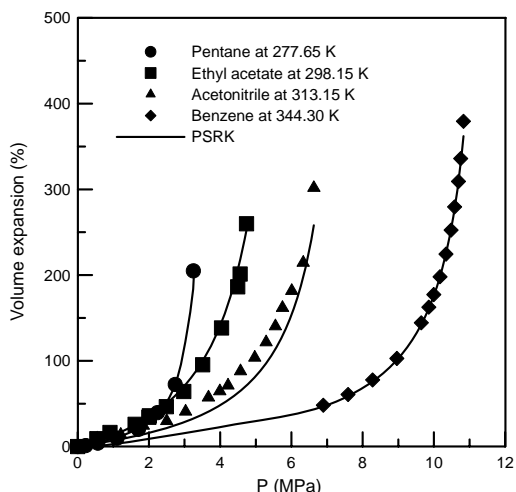
圖二 經批式超臨界反溶劑沉積操作處理前後之藥物 SEM 分析 (a) 原始之水楊酸胺 (b) 處理後之水楊酸胺 (c) 原始之蘇林達克 (d) 處理後之蘇林達克



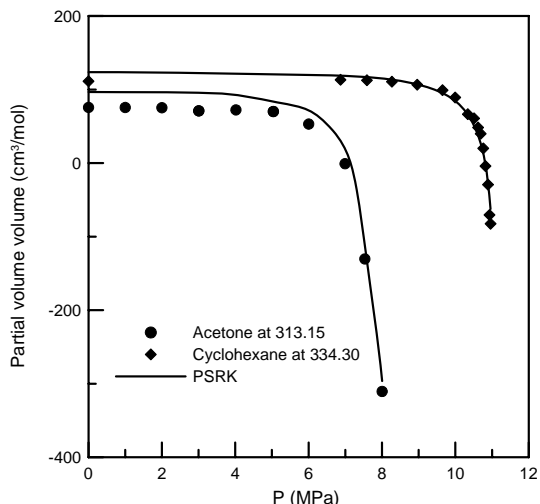
圖三 經批式超臨界反溶劑沉澱操作處理前後之水楊酸胺 XRD 分析 (a) 原始 (b) 處理後



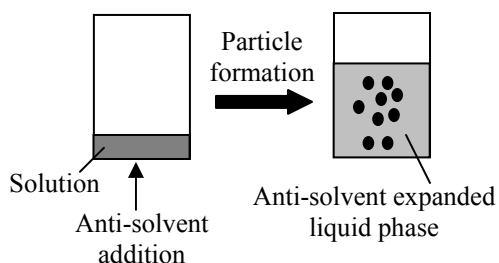
圖四 經批式超臨界反溶劑沉澱操作處理前後之蘇林達克 DSC 分析 (a) 原始 (b) 使用甲醇為溶劑 (c) 使用乙醇為溶劑 (d) 使用丙酮為溶劑



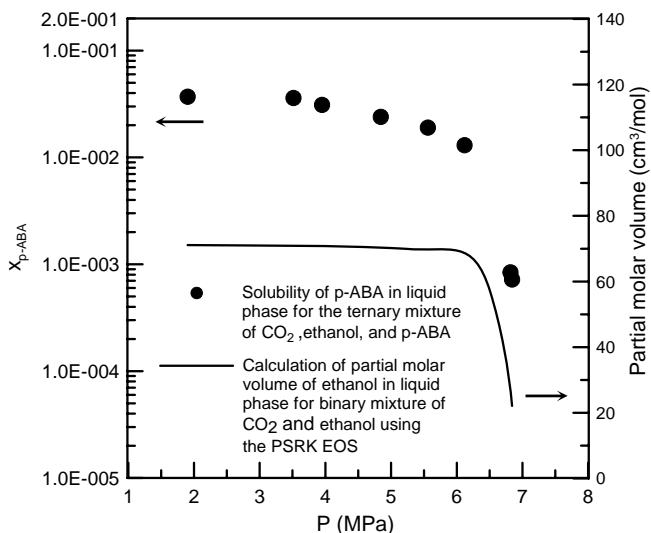
圖五 以 PSRK 狀態方程式預測溶劑之體積膨脹程度



圖六 以 PSRK 狀態方程式預測溶劑於二成分混合物 (CO₂ + solvent) 中之部分莫爾體積變化趨勢



- Particle formation occurred in the anti-solvent expanded liquid phase.
- Progress of solute solubility in anti-solvent expanded liquid phase is the most important thermodynamic properties.
- Progress of solute solubility is related to the tendency of partial molar volume of solvent.



圖七 批式超臨界反溶劑沉澱法之操作示意圖與操作參數選擇依據