

## • 药剂学 •

## 聚乳酸分子量对利福平聚乳酸微球性质的影响

张万国<sup>1</sup>, 胡晋红<sup>1</sup>, 蒋雪涛<sup>2</sup>, 傅崇东<sup>2</sup>, 张川<sup>3</sup>(1. 第二军医大学长海医院药理学部; 2. 第二军医大学药学院药剂学教研室; 3. 第二军医大学基础部药理学教研室, 上海 200433)

**摘要:** 目的: 考察聚乳酸分子量对利福平聚乳酸微球性质的影响。方法: 采用分散-溶剂扩散法制备利福平聚乳酸微球, 测定微球的粒径分布和包封率, 进行体外释药和稳定性试验。结果: 在本制备方法中, 聚乳酸分子量对微球粒径分布的影响作用不明显; 药物包封率随聚乳酸分子量增大而增加, 聚乳酸分子量减小, 微球体外释药速度加快。稳定性试验表明, 微球在 4℃ 和室温(20~25℃) 条件下性质稳定; 37℃ 条件下因聚乳酸软化, 微球发生粘连聚集。结论: 应根据实验目的选择适宜分子量的聚乳酸, 以获得所需性质的微球。

**关键词:** 聚乳酸; 微球; 分子量; 利福平

中图分类号: TQ460.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2000)04-0216-03

## Study on rifampicin polylactic acid microspheres: Effect of molecular weight of polylactic acid (PLA) on the properties of microspheres

ZHANG Wan-guo, HU Jin-hong, JIANG Xue-tao, FU Chong-dong, ZHANG Chuan (Department of Pharmacy, Changhai hospital, Second Military Medical University of China, Shanghai 200433)

**ABSTRACT: OBJECTIVE:** To discover the effect of molecular weight of PLA on the properties of rifampicin polylactic acid microspheres. **METHODS:** Rifampicin polylactic acid microspheres were prepared by dispersion-solvent diffusion method. The microsphere size distribution and drug encapsulation efficiency were determined. The experiments on in vitro releasing property and stability of the microspheres were also carried out. **RESULTS:** The relationship between molecular weight of PLA and the particle size distribution had not been seen. PLA of low molecular weight could decrease the drug encapsulation efficiency and accelerate the drug releasing rate. The experiments on stability showed that the microspheres were stable under 4℃ or room temperature. Fusion and aggregation of the microspheres happened under 37℃ due to low glass transition temperature of PLA polymer. **CONCLUSION:** PLA microspheres of proper characteristics should be prepared from polylactic acid of certain molecular weight.

**KEY WORDS:** polylactic acid; microspheres; molecular weight; rifampicin

聚乳酸(poly-lactic acid, PLA) 是一种可生物降解的高分子聚合物, 其代谢产物乳酸是高等动物体内的一种自然代谢产物, 易从体内排出而不蓄积。聚乳酸分子上没有肽链, 无免疫原性, 可安全用于体内<sup>[1]</sup>, 因此被用作是可生物降解的控释骨架<sup>[2]</sup>。我们应用聚乳酸为药物载体, 研制利福平聚乳酸微球(rifampicin poly-lactic acid

microspheres, RFP-PLA-MS), 控制微球的粒径大小, 以达到肺部靶向的目的。本文进一步考察了聚乳酸分子量大小对微球性质的影响。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

GS12-2 型电子恒速搅拌机(上海医械专机厂), 751G 型分光光度仪(上海分析仪器厂),

RCD-6 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂), 800 型离心机(上海手术器械厂), 细胞计数板(上海医用仪器厂), XSD-1 型光学显微镜(重庆光学仪器厂)。

1.2 试药

利福平(上海五洲制药厂), 聚乳酸(PLA<sub>1</sub> 分子量 10,000, PLA<sub>2</sub> 分子量 25,000, PLA<sub>3</sub> 分子量 42,000, 山东医疗器械研究所), 明胶(化学纯, 上海明胶厂), 甘油(药用, 上海制皂厂), 二氯甲烷(分析纯, 上海试剂三厂), 二甲基酰胺(分析纯, 上海试剂一厂)。

2 方法与结果

表 1 三种分子量聚乳酸微球粒径分布(n=3)

粒径(μm)	HLA <sub>1</sub>		PLA <sub>2</sub>		PLA <sub>3</sub>	
	粒数	体积百分率(%)	粒数	体积百分率(%)	粒数	体积百分率(%)
0~5	120	0.35	97	0.26	106	0.29
5~10	162	12.69	170	12.28	168	12.37
10~15	209	75.77	222	74.26	214	72.96
15~20	7	6.96	8	7.34	9	8.42
20~25	2	4.23	3	5.86	3	5.96
平均粒径	8.59±4.01		9.00±4.08		8.85±4.17	

2.3 包封率的测定

采用紫外分光光度法测定微球中的药物含量<sup>[4]</sup>, 计算出微球的包封率, 结果见表 2。微球包封率随聚乳酸分子量增大而上升。

表 2 RFP-PLA-MS 包封率的平均值(n=3)

HLA	加入药物量(g)	包封药物量(g)	包封率(%)
PLA <sub>1</sub>	0.2056	0.0597	29.0
PLA <sub>2</sub>	0.2013	0.0642	31.9
PLA <sub>3</sub>	0.2104	0.0718	34.1

2.4 微球体外释药试验

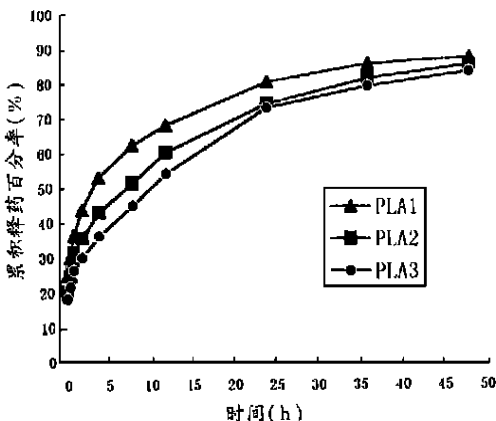


图 1 不同分子量 PLA 微球体外释药曲线

2.1 RFP-PLA-MS 的制备

称取 RFP、PLA 各 200mg, 用 2ml 二氯甲烷溶解后, 滴加到 40ml 甘油中, 搅拌分散均匀。将此分散体系倾入 0.5% 明胶水溶液中, 分散乳滴, 洗脱有机溶媒, 聚乳酸沉积形成微球。离心收集微球, 蒸馏水洗涤, 滤过, 常压干燥即得。

2.2 微球粒径分布测定

采用显微计数法<sup>[3]</sup>, 取适量微球混悬于 0.9%NaCl 水溶液中, 超声波分散均匀, 将此混悬液滴于细胞计数板上, 显微镜下观察计数, 每次不少于 500 粒, 结果见表 1。3 种微球粒径差异不显著。

用桨板法进行微球体外释药试验<sup>[5]</sup>, 用紫外分光光度法检测释放液中药物浓度, 计算不同时间微球累积释药量, 绘制释药曲线, 结果见图 1, 聚乳酸分子量低的微球释药相对较快。

2.5 稳定性试验

取 RFP-PLA-MS 密闭盛装于玻璃小瓶中, 分别于冰箱 4℃、室温(20~25℃)和烘箱 37℃条件贮存 3mo, 观察微球的形态, 检测微球的含药量和释药性能。结果在 4℃和室温条件下存放 3mo 后, 三种分子量的聚乳酸微球形态未发生改变, 微球彼此疏松分散; 37℃条件下, RFP-PLA<sub>1</sub>-MS, RFP-PLA<sub>2</sub>-MS, RFP-PLA<sub>3</sub>-MS 分别于 10d, 15d 和 20d 后发生聚集粘连。3mo 后微球含药量测定结果见表 3, 37℃条件下利福平含量均下降(7~10%)。体外释药试验发现, 三种微球在 4℃贮存后释药速率基本未变; 室温条件下贮存 3mo 后, 微球释药速率略有下降。

3 讨论

3.1 微球的制备分二步进行, 即有机相的分散和有机溶媒的洗脱。用甘油作为分散介质, 可以在 500r/min 的搅拌速度下获得粒径小于 30μm

# 国产与进口水飞蓟素片的溶出度研究

李 钢, 盛维强(解放军第 146 医院, 临沂 276001)

**摘要:** 目的: 考察国产及进口水飞蓟素片的体外溶出条件。方法: 采用中国药典九五版规定的溶出度考察方法, 以人工胃液、人工肠液为溶出介质进行溶出度研究。结果: 本文考察的几种水飞蓟素片的溶出度质量有较大差异, 少数厂家的品种未能达到药典标准。结论: 有必要制定水飞蓟素的溶出度标准, 提高国产水飞蓟素片的质量。

**关键词:** 水飞蓟素片; 体外溶出度; 紫外分光光度法

中图分类号: R944.4

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2000)04-0218-03

水飞蓟素是菊科植物水飞蓟(*Silybum Marianum* CL. Gaerta.) 种子中的总黄酮提取物。本品对实验性肝中毒有一定的保护作用, 用于慢性肝炎、肝硬化等症<sup>[1~4]</sup>, 是目前慢性迁移性肝炎、肝硬化的主要治疗药物之一。

水飞蓟素为难溶性药物, 水飞蓟素片的溶出速率较慢, 生物利用度较低<sup>[5]</sup>。所以考察

水飞蓟片的溶出度是否符合质量标准对于能否保证疗效相当关键。

## 1 仪器和试剂

UV-2100 型紫外分光光度计(日本岛津); 751G 紫外分光光度计(上海分析仪器厂); RCD-6 型溶出度仪(上海黄海药检仪器厂); 水飞蓟素(上海朝晖制药厂, 批号: 990304); 水飞蓟

的乳滴。洗脱液使用 0.5% 明胶水溶液, 既有利于二氯甲烷的扩散洗脱, 又可防止乳滴合并或微球粘连。

表 3 不同温度对 RFP-PLA-MS 中药物含量的影响 ( $n=3$ )

贮存温度 (°C)	药物含量(%)		
	PLA <sub>1</sub>	PLA <sub>2</sub>	PLA <sub>3</sub>
贮存前	14.51±0.61	15.96±0.80	17.07±0.59
4	14.29±0.79	15.52±0.27	17.21±0.43
20~25	14.52±0.35	15.40±0.53	16.84±0.77
37	13.02±0.65	14.38±0.92	15.79±0.41

**3.2 聚乳酸微球的粒径大小取决于有机相在甘油中的分散状态。**聚乳酸分子量影响二氯甲烷溶液的粘度, 分子量越大, 溶液粘度越高。由于分散介质甘油的粘度很高, 大大削弱了有机相粘度变化对分散过程的作用, 使聚乳酸分子量对微球粒径的影响不能有效地表现出来。实验没有出现理论预期的结果, 微球粒径并未随聚乳酸分子量增高而增大。

**3.3 聚乳酸是疏水性高分子, 微球中药物的释放是一个溶解、扩散的过程。**低分子量聚乳酸

亲水性相对较强, 有利于水向微球内渗透, 溶解药物, 促使药物分子扩散释放。所以聚乳酸分子量越低, 微球的释药速度越快。

**3.4 聚乳酸的玻璃化温度为 40~55°C, 软化温度为 32~69°C, 且转化温度随分子量增加而提高。**三种分子量聚乳酸微球在 37°C 贮存后均发生不同程度的粘连。聚乳酸分子量低的微球表现为粘连现象发生快, 聚集状态更为严重。

## 参考文献:

- [1] Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, et al. Poly(lactic acid) for surgical implants[J]. Archives of Surgery, 1996, 93: 839
- [2] Yolles S, Eldridge JE, Woodland JHR. New biodegradable drug delivery system[J]. Polymers News, 1970, 1: 9.
- [3] Jalil R, Nixon JR. Microencapsulation using poly(L-lactic acid) II: preparative variables affecting microcapsule properties[J]. J Microencapsul, 1990, 7(1): 25.
- [4] 张万国, 蒋雪涛. 利福平聚乳酸微球的制备[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(4): 395.
- [5] 张万国, 蒋雪涛. 肺靶向利福平聚乳酸微球的体外释药性能[J]. 中国医院药学杂志, 1996, 17(10): 442

收稿日期: 2000-04-10