

丹参素钠-PLGA 缓释微球的制备及药剂学性能评价

薛雨晨, 严俊丽, 王益, 周雪, 沈祥春*, 陶玲*

(贵州医科大学药学院, 天然药物资源优效利用重点实验室, 贵州省普通高等学校天然药物药理与成药性评价重点实验室, 贵阳 550025)

[摘要] 目的: 优选丹参素钠-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)缓释微球的处方工艺并考察其药剂学性能。方法: 采用 W/O/O 型乳化溶剂挥发法制备丹参素钠-PLGA 微球, 以载药量、包封率及收率为考察指标, 通过单因素试验优选处方工艺, 并考察其体外释药性能。采用激光粒度分析仪、扫描电子显微镜和 X 射线衍射法对该微球进行表征。结果: 选取内水相体积 300 μL , PLGA 质量浓度 125 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 二氯甲烷-丙酮(3:7), 外油相为液体石蜡 200 mL, 加入正己烷 6 mL, 0.25% 司盘 80 为乳化剂, 1 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 搅拌 4 h。丹参素钠-PLGA 微球平均载药量 (20.71 \pm 1.42)%, 平均包封率 (63.27 \pm 1.70)%, 平均收率 (99.10 \pm 0.83)%, 体外累积释放率达 98% 需要 120 h。平均粒径 (71.72 \pm 1.71) μm , 表面圆整光滑, 内部含有蜂窝状孔洞。部分药物可能以晶体状态分散于载体材料中。结论: W/O/O 型乳化溶剂挥发法成功制备了丹参素钠-PLGA 微球, 优选的处方工艺稳定合理, 可为丹参素钠制剂的开发提供参考。

[关键词] 丹参素钠; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 微球; 溶剂挥发法; 正己烷; 缓释制剂

[中图分类号] R283.6; R942; R284.1; Q246 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0018-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210018

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1126.050.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:26

Preparation and Pharmaceutical Properties of Salvianic Acid A Sodium-PLGA Sustained Release Microspheres

XUE Yu-chen, YAN Jun-li, WANG Yi, ZHOU Xue, SHEN Xiang-chun*, TAO Ling*

(High Educational Key Laboratory of Natural Medicinal Pharmacology and Druggability of Guizhou Province, Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicinal Resources, School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

[Abstract] **Objective:** To select the best formula and technology for the preparation of salvianic acid A sodium-poly (lactide-glycolic acid) (PLGA) sustained release microspheres and to discuss its pharmaceutical properties. **Method:** W/O/O emulsified solvent evaporation method was used to prepare the microspheres, taking drug loading, encapsulation efficiency and yield as indexes, single factor tests were used to optimize formulation, and its *in vitro* release was investigated. Laser particle size analyzer, scanning electron microscopy and X-ray diffraction (XRD) were used to characterise the microspheres. **Result:** Optimum formulation was determined, volume of internal phase was 300 μL , concentration of PLGA50/50 COOH was 125 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, the proportion of methylene chloride and acetone was 3:7, the volume of liquid paraffin was 200 mL as external oil phase,

[收稿日期] 20170508(001)

[基金项目] 贵州省高层次创新型人才项目(黔科合人才[2015]4029号);贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2013]2039);贵州省科技厅社发公关项目(黔科合SY字[2015]);贵州省科技创新团队项目(黔科合人才团队[2015]4025号)

[第一作者] 薛雨晨,在读硕士,从事药物新剂型和新技术研究, Tel:13628503720, E-mail:1412496128@qq.com

[通讯作者] * 沈祥春,博士,教授,从事心血管药物药理、中药民族药活性研究, Tel:0851-88416149, E-mail:shenxiangchun@126.com;
* 陶玲,硕士,教授,从事药物新剂型和新技术、中药民族药新药开发研究, Tel:0851-88416160, E-mail:649511230@qq.com

concentration of span80 was 0.25%, stirring speed was $1\,400\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, stirring time was 4 h, volume of *n*-hexane was 6 mL. Drug loading, encapsulation efficiency and yield were $(20.71 \pm 1.42)\%$, $(63.27 \pm 1.70)\%$ and $(99.10 \pm 0.83)\%$, respectively. Cumulative release *in vitro* of 98% required 120 h. Mean particle diameter was $(71.72 \pm 1.71)\ \mu\text{m}$. Surfaces of salvianic acid A sodium-PLGA sustained release microspheres were smooth and spherical with honeycomb-like inner structure. XRD indicated that some drug may dispersed as crystals in carrier materials. **Conclusion:** Salvianic acid A sodium-PLGA sustained release microspheres can be prepared by W/O/O emulsified solvent evaporation method. This optimized process is simple and reasonable, which is base for further research of salvianic acid A sodium preparation.

[**Key words**] salvianic acid A sodium; poly (lactide-glycolic acid); microspheres; solvent evaporation method; *n*-hexane; sustained release preparations

丹参素钠为丹参素的钠盐,具有保护心脑血管、抗肿瘤和抗炎等多种药理活性^[1-3]。但由于丹参素钠具有高溶解性、低渗透性的特点,口服生物利用度仅 9.84%^[3]。目前其主要进行的是普通注射剂的研制,但普通注射剂不宜长期应用,且病人顺应性较差。

微球是指药物溶解或分散在载体材料中形成的微小球状实体^[4]。其可使药物在体内几周或几个月内以一定速率缓慢释放,实现长效的目的。与现有常规注射剂比较,微球明显减少了给药次数,且大幅提高了患者的顺应性。左旋聚乳酸-聚乳酸-羟基乙酸共聚物等聚酯类材料的稳定性好、刺激性小,其在体内首先降解为乳酸,然后降解为 CO₂ 和 H₂O,降解产物无毒,具有生物相容性好、生物降解可控、缓控释等优点,已被美国食品药品监督管理局批准用作微球和埋植剂等的材料^[5-6]。鉴于丹参素钠的强亲水性及其口服生物利用度低的特点,拟对其进行微球制剂的制备,以期为中心脑血管缓释制剂和其他传统制剂的研究提供一定的实验参考。本实验通过单因素试验优选丹参素钠微球的处方工艺,通过 X 射线衍射法考察药物在微球中的存在形式,利用冰冻切片技术研究微球内部结构,并对微球初期严重的突释问题进行考察和改善。

1 材料

85-2B 型恒温磁力搅拌器(金坛市科析仪器有限公司),BS223S 型分析天平(德国 Sartorius 公司),S-3400N 型扫描电子显微镜(日本 Hitachi 公司),UV-2700 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),BT-9300H 型激光粒度分析仪(丹东百特仪器有限公司),D/max-2200 型全自动 X 射线衍射仪(日本理学公司),MEV 型半自动冰冻切片机(上海天运实验器材有限公司)。

酯封端聚(乳酸-羟基乙酸)共聚物 75/25

(PLGA75/25 COOR),羧基端聚(乳酸-羟基乙酸)共聚物 75/25 (PLGA75/25 COOH),PLGA50/50 COOH,甲氧基聚乙二醇-聚乳酸乙醇酸共聚物 75/25 (mPEG-PLGA75/25) 和 mPEG-PLGA50/50 (山东济南岱罡生物工程有限公司,相对分子质量均为 30 kDa,批号分别为 2015050809,2015090507,2015040201,2016091011,2016081103),丹参素钠原料药(西安鸿生生物技术有限公司,批号 150518,质量分数 98%),丹参素钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110855-201311,质量分数 98%),透析袋 MD34(北京索莱宝科技有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丹参素钠的含量测定

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取丹参素钠对照品 5.0 mg,置于 25 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,超声 5 min,得 $0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 丹参素钠对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密称取丹参素钠-PLGA 微球 10.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,加入二氯甲烷 0.5 mL,超声使溶解,加入一定量水,超声处理 10 min,静置 10 min 至二氯甲烷挥发完全,高分子材料沉淀析出完全,加水定容至刻度,取上层溶液经 $0.22\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.3 检测波长的选择 精密吸取 $0.04\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 丹参素钠对照品溶液适量,以水为空白溶剂,于 200 ~ 500 nm 扫描。结果表明丹参素钠在 280 nm 处有最大吸收,且空白溶剂在此波长处无干扰。按处方称取辅料同法制备阴性供试样品,结果辅料在 280 nm 处无干扰,故选择检测波长 280 nm。

2.1.4 标准曲线的建立 精密吸取 2.1.1 项下配制的对照品溶液 0.5,1.0,1.5,2.0,3.0,3.5 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加水定容至刻度,于 280 nm 处测定吸光度 *A*,以 *A* 为纵坐标,质量浓度为横坐

标,得回归方程 $Y = 0.0123X - 0.0074$ ($r = 1.000$), 线性范围 $10 \sim 70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.5 精密性试验 精密吸取 $0.04 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹参素钠对照品溶液,按 2.1.4 项下方法连续测定 6 次 A, 计算 RSD 0.3%, 表明仪器精密性良好。

2.1.6 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液,分别于 0, 2, 4, 6, 8, 12 h 在 280 nm 处测定 A, 结果 RSD 1.1%, 表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验 精密称取同一丹参素钠-PLGA 微球适量,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,共 6 份,按 2.1.4 项下方法测定 A, 结果 RSD < 2.0%, 表明该方法重复性良好。

2.1.8 回收率试验 精密吸取丹参素钠对照品溶液 3.0, 2.0, 1.0 mL ($n = 3$), 分别加入空白微球 10 mg, 置于 10 mL 量瓶中,按 2.1.2 项下方法制备供试品溶液,于 280 nm 处测定 A, 计算回收率 98.1% ~ 99.9%, 平均回收率 98.8%, RSD 0.4%, 表明该方法准确可行。

2.2 丹参素钠-PLGA 微球的制备 采用 W/O/O 型乳化溶剂挥发法制备。精密称取一定量丹参素钠溶于水中配置成溶液,作为内水相(W)。与一定浓度 PLGA 的二氯甲烷和丙酮的混合液混合,超声涡旋乳化制成 W/O 初乳。迅速将初乳用注射器缓慢加至含司盘 80 (span80) 和正己烷的液体石蜡溶液中,搅拌 4 h 至微球固化,在滤器上抽滤收集,用正己烷洗涤微球,干燥过夜,即得。

2.3 丹参素钠-PLGA 微球的处方工艺考察 采用单因素试验考察外油相温度、内水相体积、材料种类、材料浓度、油相二氯甲烷与丙酮的比例、外油相液体石蜡体积、搅拌转速、正己烷的加入量及 span80 浓度等对微球形成影响较大的因素。

2.3.1 外油相温度 设定内水相体积 $300 \mu\text{L}$, PLGA50/50 COOH 质量浓度 $125 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 二氯甲烷-丙酮(3:7), 外油相液体石蜡体积 200 mL, span80 质量分数 0.25%, 搅拌转速 $1400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。考察温度(25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 °C)对丹参素钠-PLGA 微球形态的影响。结果表明当外油相温度为 55 °C 时,制备的微球形态最好且表面圆整。

2.3.2 其他相关因素考察 根据 2.3.1 项下结果,考察其他影响因素对微球质量的影响。结果表明当内水相体积为 $300 \mu\text{L}$ 时,制备的 W/O 初乳稳定性最好且微球载药量和包封率较高。在考察材料种类对微球质量的影响时发现,微球载药量和包封率均随着材料亲水性的增加而增加,综合微球形态等因

素,选择 PLGA50/50 COOH 作为微球载体材料。考虑到前期制备的丹参素钠-PLGA 微球存在严重的突释,通过体外释放预试验结果,发现正己烷体积对突释改善较明显。故考察正己烷加入量对微球载药量、包封率和收率的影响。综合考虑微球载药量、包封率和体外释放时间等因素,选择正己烷加入量 6 mL。见表 1。

2.3.3 验证试验 对载药量和包封率进行直观分析可知,丹参素钠-PLGA 微球制备的最佳工艺为外油相温度 55 °C, 内水相体积 $300 \mu\text{L}$, PLGA50/50 COOH 质量浓度 $125 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, 二氯甲烷-丙酮(3:7), 外油相体积 200 mL, 搅拌转速 $1400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, span80 质量分数 0.25%, 外油相加入正己烷 6 mL。按该最优工艺制备 3 批丹参素钠-PLGA 微球,结果平均载药量 (20.71 ± 1.42)%, 平均包封率 (63.27 ± 1.70)%, 平均收率 (99.10 ± 0.83)%。表明该制备工艺稳定、重复性好,适于制备丹参素钠-PLGA 微球。

2.4 丹参素钠-PLGA 微球的表征

2.4.1 粒径测定 室温条件下取丹参素钠-PLGA 微球混悬液适量,利用激光粒度分析仪测定该微球的粒径及其分布。结果粒径 (71.72 ± 1.71) μm , 跨度 1.6。

2.4.2 形态观察 取少量丹参素钠-PLGA 微球,在扫描电子显微镜(SEM)下观察微球的外观形态。结果表明丹参素钠-PLGA 微球形态呈球形,圆整度良好,见图 1。将所得微球混悬于明胶溶液中,固化于 1 mL 注射器中。切片前样本以 OCT 包埋液作为包埋剂包埋于冷冻切片机上, -30 °C 下用预冷的手术刀进行切片,切片厚度 $20 \mu\text{m}$, 脱水后在扫描电镜下观察结构^[7]。当加入正己烷 6 mL 后微球内部蜂窝状孔洞减小,见图 1。

2.4.3 X 射线衍射法 取丹参素钠, PLGA, 丹参素钠和 PLGA 的物理混合物(丹参素钠质量分数 20%)及丹参素钠-PLGA 微球适量,采用 X 射线衍射仪测定药物在材料中的分散情况。测试条件为 Cu 靶,管电压 40 kV, 电流 30 mA, 扫描速度设定 4 度/min, 扫描范围 $0 \sim 80$ °C。结果显示丹参素钠在 $2\theta = 15.798$ 度时,有很强的丹参素钠特征衍射峰, PLGA 为无定型物,成宽而扁的馒头形衍射峰,两者混合物为二者特征峰型叠加。在制备成微球后,丹参素钠-PLGA 微球与两者物理混合物峰型一致,只是丹参素钠的特征衍射峰强度减弱,说明部分药物仍以晶体状态分散于载体材料中。见图 2。

表 1 不同考察因素对丹参素钠-PLGA 微球质量的影响

Table 1 Effect of different factors on quality of salvianic acid A sodium-PLGA sustained release microspheres

因素	水平	载药量	封装率	收率
内水相体积/ μL	200	12.09	44.43	89.09
	300	23.63	70.90	97.30
	400	23.07	59.10	100.00
	450	26.72	60.87	95.35
	500	27.86	51.00	81.33
材料种类	PLGA75/25 COOR	12.82	29.27	74.05
	PLGA75/25 COOH	13.15	38.78	95.68
	PLGA50/50 COOH	23.63	70.90	97.30
	mPEG2000-PLGA28000(75/25)	22.09	61.48	90.27
	mPEG2000-PLGA28000(50/50)	25.95	76.99	96.22
材料质量浓度/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	100	17.70	38.05	80.63
	125	23.63	70.90	97.30
	150	7.17	24.14	96.19
二氯甲烷-丙酮	2:8	19.90	59.68	97.30
	3:7	23.63	70.90	97.30
	1:1	12.74	39.28	100.00
	7:3	7.54	23.24	100.00
	8:2	4.61	11.37	80.00
外油相体积/mL	150	10.50	28.12	86.50
	200	23.63	70.90	97.30
	300	13.10	34.95	86.50
span80/%	0.25	23.63	70.90	97.30
	0.5	12.05	36.75	98.92
	1.0	11.07	32.85	96.22
搅拌速度/ $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$	1 200	14.72	36.83	81.10
	1 400	23.63	70.90	97.30
	1 600	11.68	35.63	98.90
正己烷加入量/mL	0	23.63	70.90	97.30
	0.5	18.80	57.49	97.30
	1.0	20.02	59.72	96.76
	2.0	21.52	64.56	97.30
	4.0	21.03	64.15	98.91
	6.0	20.46	62.07	98.37
	8.0	17.37	51.54	96.22
	10.0	16.56	49.68	97.30

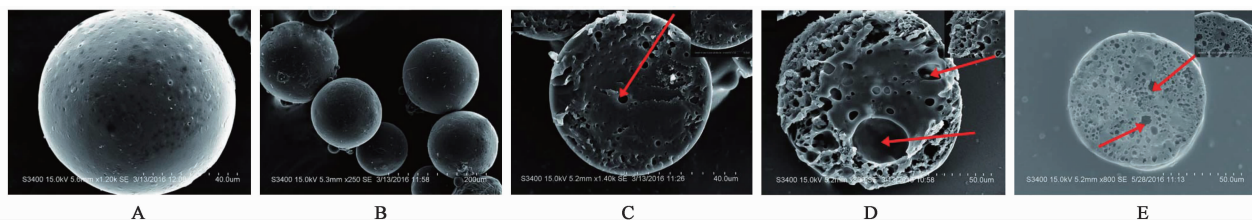
注:载药量 = (单位微球中丹参素钠的质量/单位微球的质量) $\times 100\%$, 封装率 = (微球中药物的实际质量/投药量) $\times 100\%$, 收率 = (微球的质量/投料量) $\times 100\%$ 。

2.5 体外释放度的考察

2.5.1 标准曲线的建立

精密称取丹参素钠对照品 5.0 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 加磷酸盐缓冲液

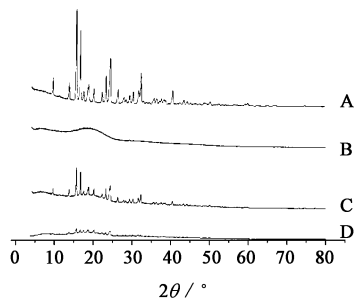
(PBS, pH 6.8) 稀释至刻度, 摇匀, 超声 10 min, 即得 0.2 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 丹参素钠对照品储备液。精密吸取该储备液 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 3.5 mL, 分别置于



A. 丹参素钠-PLGA 微球 ($\times 200$); B. 丹参素钠-PLGA 微球 ($\times 250$); C. 空白微球的横截面 ($\times 1400$); D. 未加入正己烷制备的丹参素钠-PLGA 微球的横截面 ($\times 800$); E. 加入正己烷 6 mL 制备的丹参素钠-PLGA 微球的横截面 ($\times 800$)

图 1 扫描电子显微镜观察丹参素钠-PLGA 微球的外部及内部形态

Fig. 1 External and cross-sectional morphology of salivianic acid A sodium-PLGA microspheres by SEM



A. 丹参素钠; B. PLGA; C. 丹参素钠与 PLGA 混合物; D. 丹参素钠-PLGA 微球

图 2 不同样品的 XRD

Fig. 2 X-ray diffraction diagram of different samples

10 mL 量瓶中,以 PBS 作为空白试剂,于 280 nm 处测定 A,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0113X - 0.0025$ ($r = 0.9999$),线性范围 10 ~ 70 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.5.2 体外释放度的测定 精密称取丹参素钠-PLGA 微球 10.0 mg 置于透析袋中,加入 PBS 1 mL (pH 6.8,含 0.02% 叠氮钠)。将透析袋放入 50 mL 离心管中,加入 PBS (pH 6.8,下同) 34 mL,在恒温水浴振荡器中 [温度 (37.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,转速设置为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$] 振摇,在不同时间点取出 34 mL,同时加入新鲜的 PBS 34 mL,取续滤液于 280 nm 处测定 A,计算累积释放率 (Q),绘制体外释放曲线。结果表明丹参素钠-PLGA 微球 Q 达 98% 所需时间 120 h;而丹参素钠原料药在同一条件下,在 0.5 h 内基本释放完全,说明该微球具备较好的缓释性能。见图 3。

采用零级动力学模型,一级动力学模型, Higuchi 模型, Ritger-Peppas 模型分别对丹参素钠-PLGA 微球进行体外释放曲线拟合,结果得到的方程分别为 $Q = 0.603t + 41.265$ ($R^2 = 0.661$), $\ln(1 - Q) = -0.041t + 0.333$ ($R^2 = 0.941$), $Q = 7.281t^{1/2} + 29.734$ ($R^2 = 0.841$), $\ln Q = 0.186 \ln t + 3.695$ ($R^2 = 0.977$)。相关系数 r 越接近 1 表示拟合效果越好,

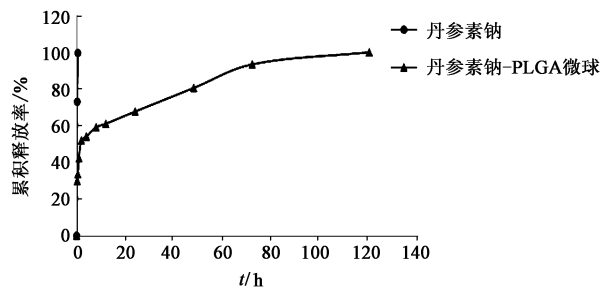


图 3 丹参素钠-PLGA 微球和丹参素钠的体外释放曲线

Fig. 3 *In vitro* release curves of salivianic acid A sodium-PLGA microspheres and salivianic acid A sodium

结果表明丹参素钠-PLGA 微球的体外释药性能较符合 Ritger-Peppas 释药模型。

3 讨论

多数水溶性药物通常采用 W/O/W 型乳化溶剂挥发法制备微球。前期本课题组采用该方法进行了丹参素钠-PLGA 微球的制备研究,但载药量偏低,其主要原因可能是由于丹参素钠在水中的溶解度较高,溶有大量药物的内水相与外水相存在着较大的渗透压差,药物易向外水相扩散。故后期改用 W/O/O 型乳化溶剂挥发法制备丹参素钠-PLGA 微球。本文采用单因素试验考察不同因素对该微球制剂载药量、包封率和收率的影响,选择了最佳工艺条件制备微球并进行药剂学性质的表征。

预试验结果表明,对 W/O/O 型乳化溶剂挥发法制备的微球形态和质量影响较大的处方工艺因素依次为外油相温度、内水相体积、材料种类、材料浓度、二氯甲烷与丙酮的比例、外油相体积、搅拌转速、正己烷加入量及 span80 质量分数,因此对这 9 个因素依次进行了考察。结果发现外油相温度对微球成球性影响较大,若温度较低,加样后高分子材料很快粘黏成团,而较高温度加样所得微球球形度较好,这可能是由于温度较高时,内油相中有机溶剂的萃取和挥发速度较快,微球固化较快,从而避免了粘黏^[8-9]。在有机溶剂的选择中,本实验选择沸点较

低的二氯甲烷和有一定水溶性的丙酮作为有机相,二氯甲烷可快于丙酮被萃取或扩散至外油相中,适量加入可加速微球固化,但当二氯甲烷过多时,微球载药量和包封率下降,这可能是丹参素钠在极性较大的二氯甲烷中溶解度大,随二氯甲烷过快的萃取被较多的带到外水相。

载体材料选择结果表明,PLGA50/50 COOH 在所选的高分子材料中亲水性最大,与水溶性丹参素钠亲和力较强,所以载药量和包封率较高。搅拌速度对包封率也有一定影响。随着搅拌速度增加,机械剪切力变大,使有机相以更小的粒径分散在液体石蜡中被固化,形成更小粒径的微球,从而增加了比表面积,使药物更容易泄露到外水相中,导致包封率降低^[10]。

沈正荣等^[11]采用 O/O 型乳化溶剂挥发法制备的 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球存在严重的突释问题,体外累积释放 80% 大约需要 6 h。本实验初期所得丹参素钠-PLGA 微球也存在相同的问题,故进一步采用冰冻切片及扫描电镜观察微球内部结构,了解丹参素钠-PLGA 微球存在显著突释的原因。结果表明载药微球内部有不规则孔洞,其原因可能是内水相的水和极性大的内油相溶剂不能迅速完全地进入外油相,而是在微球固化后,或干燥过程中才完全挥发,从而形成大量的孔洞^[9]。通过这些孔洞,可将微球内部与外界连通起来,在释放过程中,释放液也更易进入微球内部,溶解药物而使药物渗出^[12]。同时丹参素钠不溶于液体石蜡和正己烷,所以当丹参素钠扩散至液体石蜡中,以晶体形式析出。用正己烷洗涤微球后,最终仍有微量的丹参素钠结晶吸附在微球表面,这也是造成突释的原因之一。

针对丹参素钠-PLGA 微球突释问题,尝试了不同方法进行改进,如添加不同种类的添加剂(葡萄糖、甘油、明胶、大豆磷脂、蛋黄卵磷脂)及外油相加入不同体积的正己烷以加快固化速率等方法。其中当外油相加入正己烷 6 mL 时,体外累积释放 98% 延长到 120 h,其原因可能是正己烷的加入,增加了液体石蜡的极性,使内油相溶剂的扩散时间延长,内油相溶剂可以更多的扩散到外油相,减少在微球内部的残留。使得微球固化后,内部孔洞相对减少,且成规则的蜂窝状,改善了其突释问题,但部分药物随之泄露,载药量略微下降。

[参考文献]

- [1] 廖德华,杨立平,张凯,等. 载丹参素钠的 *N*-三甲基壳聚糖纳米粒的制备和体外释放[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(15):1232-1235.
- [2] 刘莎莎,李文,李俊松,等. 磷脂复合物改善丹参素口服生物利用度的研究[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(2):164-167.
- [3] 王晶. 口服丹参素钠临床前药代动力学及提高生物利用度策略研究[D]. 上海:第二军医大学,2011.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:370.
- [5] Tomic I, Vidis-Millward A, Mueller-Zsigmondy M, et al. Setting accelerated dissolution test for PLGA microspheres containing peptide, investigation of critical parameters affecting drug release rate and mechanism [J]. Int J Pharm, 2016, 505(1/2):42-51.
- [6] 许凉凉,伊辛,戎堃,等. 微球载体材料研究概况及其在中药领域中的展望[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(10):239-242.
- [7] XIAO C D, SHEN X C, TAO L. Modified emulsion solvent evaporation method for fabricating core-shell microspheres [J]. Int J Pharm, 2013, 452(1/2):227-232.
- [8] Viswanathan N B, Thomas P A, Pandit J K, et al. Preparation of non-porous microspheres with high entrapment efficiency of proteins by a (water-in-oil)-in-oil emulsion technique [J]. J Control Release, 1999, 58(1):9-20.
- [9] Lee J H, Park T G, Choi H K. Effect of formulation and processing variables on the characteristics of microspheres for water-soluble drugs prepared by W/O/O double emulsion solvent diffusion method [J]. Int J Pharm, 2000, 196(1):75-83.
- [10] 李姝瑾,罗宇燕,黎呐,等. 提高牛血清白蛋白聚乳酸聚乙醇酸微球包封率的处方筛选[J]. 广东药学院学报,2012,28(6):588-592.
- [11] 沈正荣,朱家蕙,吴兰亭,等. 5-氟尿嘧啶聚乳酸微球制备及体内外释药特性的研究[J]. 中国医药工业杂志,1995,26(7):306-307.
- [12] 李姝瑾,罗宇燕,张永明,等. 微球内部结构对体外释放的影响初步研究[J]. 今日药学,2014,24(11):778-780.

[责任编辑 刘德文]