

新鱼腥草素钠乳酸-羟基乙酸共聚物微球的制备工艺

臧远芳¹, 傅春升², 孙洪胜^{2*}

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250101; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

【摘要】 目的: 制备新鱼腥草素钠乳酸-羟基乙酸共聚物微球(SNH-PLGA-MS)并考察其理化性质和体外释药特性。方法: 采用乳化-溶剂挥发法制备 SNH-PLGA-MS, 通过正交实验设计优化、筛选处方与制备工艺, 并对微球的外观形态、粒径及粒度分布、载药量和包封率、体外释放等进行考察。结果: 工艺优化后所制备 SNH-PLGA-MS 为圆球形, 平均粒径为 10.736 μm , 粒度分布集中, 平均载药量为 8.31%, 平均包封率为 89.297%, 微球体外释药特性符合双相动力学方程。结论: 通过工艺优化所制备微球, 粒径符合肺靶向要求, 包封率达到药典要求。

【关键词】 新鱼腥草素钠; 乳酸-羟基乙酸共聚物; 微球

【中图分类号】 R283.6 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1005-9903(2012)05-0049-03

新鱼腥草素钠(SNH)为十二酰乙醛的亚硫酸氢钠加成物, 主要用于治疗上呼吸道感染、慢性支气管炎等。新鱼腥草素钠注射液曾应用于临床, 由于使用聚山梨醇酯 80(吐温 80)等助溶剂造成严重的不良反应而停用。本实验以生物降解型合成高分子材料乳酸-羟基乙酸共聚物为载体, 通过正交试验设计优化处方和制备工艺, 采用乳化-溶剂挥发法制备肺靶向性新鱼腥草素钠乳酸-羟基乙酸共聚物微球(SNH-PLGA-MS), 对微球进行外观形态、粒径、粒度分布等理化性质进行研究, 并对体外释放进行考察。

1 材料

1.1 仪器 FJ-200 型高速分散均质器(江苏省金坛市金城国胜实验仪器厂), 85-2 型恒温磁力搅拌器(江苏金坛中大仪器厂), 60C 型医用低速离心机(安新县白洋离心机厂), CX21FS1 型显微镜(Olympus), MS2000 型激光粒度分析仪(马尔文公司), U2800 型紫外-可见分光光度计(日本东芝公司), CP2250 型分析型天平(奥豪斯国际贸易有限公司), 5200H 型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司), ETEC-Auto scan 型扫描电镜(SIEMENS), LGJ0.5 型冷冻干燥机(北京四环科学仪器厂), D-800LS 型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。

1.2 试药 SNH(济南乐康信药业有限公司, 批号

20090418), PLGA(相对分子质量 15 000, 黏度 0.22 $\text{dL}\cdot\text{g}^{-1}$, 山东医疗器械研究所, 批号 09041605), 明胶(天津市广成化学试剂有限公司), MD34 透析膜(美国), 乙二胺四乙酸二钠(EDTA)(济南试剂总厂, 分析纯), 其他化学试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 载药量与包封率的测定 采用紫外分光光度法测定, 检测波长 272 nm, 以甲醇-二氯甲烷(1:1.5)混合溶液为溶剂。精密称定 SNH 5.00 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加混合溶剂至刻度, 超声溶解, 即得 0.2 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的储备液, 分别精密吸取 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL 标准液至 10 mL 量瓶中, 加混合溶剂至刻度, 即得 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.10, 0.12 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。测得 SNH 在 0.02 ~ 0.12 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与吸光度呈良好的线性关系, 回归方程为 $Y = 2.38X + 0.0251$ ($r = 0.9998$), 3 种质量浓度日内精密度的 RSD < 1.3%, 日间精密度的 RSD < 2.5%, 平均回收率 100.24%, RSD 1.42%。称取一定量微球, 加混合溶剂超声溶解, 定容至 5 mL, 经微孔滤膜过滤, 即得样品溶液, 测定吸光度, 按回归方程计算浓度。载药量即微球中药物含量, 包封率由实际载药量与处方药物量的比值求得。

2.2 制备工艺研究

2.2.1 正交试验设计 通过预试验考察, 确定采用乳化-溶剂挥发法制备 SNH-PLGA-MS。根据单因素考察结果及查阅文献, 选择 PLGA 类型(A)、投药比(B)、油水相体积比(C)为考察因素, 选择 3 个水平进行正交试验设计, 以粒径和包封率综合值(|粒径 - 12| + |包封率 - 85|)为评价指标(微球肺靶向粒径为 7 ~ 30 μm , 药典要求微球包封率 > 80%, 因此

【收稿日期】 2011-01-17

【第一作者】 臧远芳, 硕士生, Tel: 15508621188, E-mail: shs7777@163.com

【通讯作者】 * 孙洪胜, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药制剂质量标准与控制, Tel: 0531-82929059, E-mail: shs7777@163.com

选择 12 μm 为最佳粒径, 85% 为最佳包封率, 则评价指标值越小, 说明微球越接近实验要求), 优选最佳处方组成与制备工艺。

分别精密称定 SNH 2.5 mg, PLGA 15, 20, 25 mg, 置锥形瓶中, 加入混合溶剂 6.25 mL, 超声溶解, 作为油相 O; 取 1 mL 油相快速注入至 5 mL 2% 的明胶溶液 (W) 中, 均质器剪切 ($4\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 60 s, 形成 O/W 型乳剂; 将形成的 O/W 型乳剂加入 15 mL 2% 的明胶溶液 (W) 中, 室温磁力搅拌 ($1\,200\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) 3 h, 挥发有机溶剂, 蒸馏水洗涤 3 次, 静置所得微球加入甘露醇作冻干保护剂, 冷冻干燥。

2.2.2 正交试验 见表 1。

表 1 SNH-PLGA-MS 制备工艺正交安排

No.	A	B	C/V: V	粒径 / μm	包封率 /%	综合 得分
1	50:50	1:10	1:15	17.805	69.472	21.333
2	50:50	1:8	1:20	20.163	46.517	46.646
3	50:50	1:6	1:25	14.102	53.571	33.531
4	75:25	1:10	1:20	12.884	89.379	5.263
5	75:25	1:8	1:25	11.850	64.500	20.650
6	75:25	1:6	1:15	14.988	55.471	26.517
7	90:10	1:10	1:25	20.337	75.000	18.337
8	90:10	1:8	1:15	24.653	79.317	18.336
9	90:10	1:6	1:20	12.992	36.298	49.694
K_1	33.837	14.978	22.062			
K_2	17.477	28.544	33.868			
K_3	28.789	36.581	24.173			
R	16.360	21.603	11.806			

由正交试验结果可知影响因素排列顺序为 $B > A > C$, 即投药比对影响最大, 其次为 PLGA 类型, 最后是油水相体积比, 综合粒径和包封率实验结果, 得最佳工艺处方为 $A_2B_1C_1$, 即 PLGA 类型为 75:25, 投药比为 1:10, O/W 为 1:15。

2.2.3 工艺验证试验 分别精密称定 SNH 2.5 mg, PLGA 25 mg 3 份, 按优化工艺制备 3 批微球, 测定微球包封率平均值为 89.297%, 载药量平均值为 8.31%, 结果符合实验设计要求, 表明优化处方组成合理, 工艺稳定。

2.3 微球理化性质考察 干燥微球外观为白色疏松粉末, 再分散性良好, 无粘连现象。表面形态: 将微球进行表面喷金处理, 扫描电镜观察并拍照见图 1, 所制备微球圆整度好, 大小均匀。粒径及粒度分布: 取适量微球, 用马尔文激光粒度分析仪进行粒度

测定, 测得平均粒径为 10.736 μm , 粒径分布见图 2, 微球粒径分布集中, 粒径大小符合肺靶向要求。

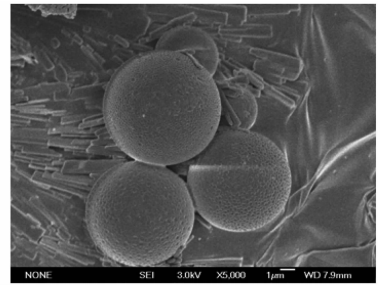


图 1 微球扫描电镜

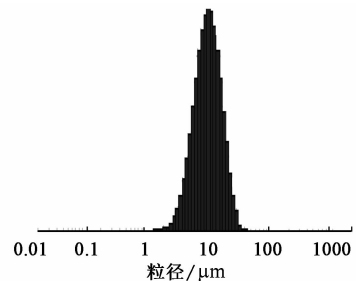


图 2 微球粒径分布

2.4 体外释放特性考察 精密称取微球 128.04 mg, 置透析袋中, 加入 3 mL 释放介质, 将透析袋浸于含 100 mL 释放介质的溶出杯中, $37\text{ }^\circ\text{C}$, $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 定时取样 3 mL, 同时补加等量等温度的释放介质。样品在 258 nm 测定吸光度, 代入回归方程计算释药量, 并计算累积释放率。同时称取 SNH 原料药 10.64 mg, 操作同上, 定时取样, 测定吸光度, 代入回归方程计算释药量, 计算累积释放率。结果 SNH 原料药体外释药符合一级速率方程, 在 4 h 内基本释放完全; SNH-PLGA-MS 体外释放开始释药相对较快, 逐渐变慢, 符合双相动力学方程。SNH-PLGA-MS 释药机制为表面蚀解与药物扩散, 具有显著的缓释特性。微球该释药特性适合于临床治疗, 开始释放较快, 快速产生治疗作用, 然后缓慢释放药物, 达到长效目的。

3 讨论

微球在体内呈特异性分布, 粒径 7 ~ 25 μm 的微球通常被肺的最小毛细血管床以机械滤过方式截留, 被巨噬细胞摄取进入肺组织或肺气泡, 具有明显的肺部靶向性效果。(99 m)Tc 标记的明胶微球, 粒径 10 ~ 50 μm 的经兔耳静脉注射可定向于肺^[1]。本实验所制备的微球平均粒径为 10.736 μm , 粒径分布集中, 达到肺靶向要求。肺毛细血管十分丰富, 肺有很大的功能储备, 且有支气管动脉供血, 一定量的

液体混合密度公式在煎膏剂制备中的应用

张守平, 朱海芳, 王春艳, 赵辉, 田守生

(山东省胶类中药研究与开发重点实验室, 山东 聊城 252201)

[摘要] 目的: 研究液体混合密度公式在煎膏剂制备中的应用。方法: 应用液体混合密度公式考察煎膏剂不同制备过程及条件(浓缩、实验方案设计、饮片提取率不同、辅料密度不同), 并结合应用方法和实例。结果: 应用液体混合密度公式可预知煎膏剂制备结果, 提高操作准确性。结论: 液体混合密度公式可在煎膏剂制备各过程中推广应用。

[关键词] 液体混合密度公式; 煎膏剂

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0051-03

Application of Liquid Mixture Density Formula in Preparing of Decoction Agent

ZHANG Shou-ping, ZHU Hai-fang, WANG Chun-yan, ZHAO Hui, TIAN Shou-sheng
(Shandong Province Key Laboratory of Research and Develop for Glues Chinese
Medicine, Liaocheng 252201, China)

[Abstract] **Objective:** To study on application of liquid mixture density formula in preparing of decoction agent. **Method:** Liquid mixture density formula was used to investigate different preparation process and conditions (concentration, experiment design, different extraction rate of slices, different density of excipients) by combining with application method and examples. **Result:** Liquid mixture density formula could foresee result of preparation decoction agent, improve accuracy of operation. **Conclusion:** Liquid mixture density formula could be applied and extended in preparation of decoction agent widely.

[Key words] liquid mixture density formula; decoction agent; application

[收稿日期] 20110414(012)

[第一作者] 张守平, 硕士, 从事药品研发, Tel: 15969602009, E-mail: zhangshouping0@126.com

微球滞留于肺毛细血管, 不会造成肺的缺血和全身缺氧^[2]。

本实验尝试将新鱼腥草素钠制备成乳酸-羟基乙酸共聚物微球, 乳酸-羟基乙酸共聚物有良好的生物相容性和安全性^[3], 在体内降解为二氧化碳和水, 常用于制备注射微球制剂, 安全无毒。目前尚无关于新鱼腥草素钠微球的报道。本实验选择乳酸-羟基乙酸共聚物为微球制备载体材料, 将其制备成粒径符合肺靶向要求的微球制剂, 并将进行进一步的考察, 观察其动物实验的不良反应和肺部靶向性效果。

[参考文献]

- [1] 李雄伟, 严昌虹, 王丹青, 等. 功能高分子微球研究——~(99m)Tc 明胶微球的制备及其动物活体显像[J]. 生物医学工程学杂志, 1991, 8(2): 99.
- [2] 汪自然, 徐启勇, 叶燕青, 等. 肺靶向甲强龙琥珀酸钠明胶微球的制备[J]. 武汉大学学报, 2006, 3, 27(2): 196.
- [3] Julia Schnieders, Uwe Gbureck, Roger Thull, et al. Controlled release of gentamicin from calcium phosphate-poly(lactic acid-co-glycolic acid) composite bone cement[J]. Biomaterials, 2006, 27: 4239.

[责任编辑 仝燕]