

通过子宫颈内注射供避孕用的黄体酮的微型胶囊

Norbert S. Mason

口服避孕药中的孕酮制剂不仅能影响子宫内膜的敏感性和干扰排卵周期,而且还将显著的改变宫颈粘液的物化性状和抑制精子的移动。因此,有人介绍于宫颈局部给予低剂量的孕酮制剂可能是一个有效的避孕方法。

正常的月经周期中,宫颈粘液性状的变化显著的受血液中黄体酮浓度的影响。从停经至排卵体内黄体酮浓度为0.5ng/ml,宫颈粘液粘度低,经体外测定精子的穿透速率为 42 ± 7.1 mm/min。排卵后体内黄体酮浓度上升到5—10ng/ml,且维持几天。这时宫颈粘液少而粘,测得的精子穿透速率约是 7 ± 4.8 mm/hr。如果宫颈内能维持较高的黄体酮水平,则宫颈粘液能阻止受孕。这样的黄体酮水平在病人中是正常的,因为它部分在生殖器官中代谢,系统浓度低。它不影响月经及没有副作用。

一个可能的给药方式是直接宫颈内注射含有黄体酮的微型胶囊。这个方法不需要局部麻醉,因为宫颈没有痛神经。如果黄体酮的需要量仅是65 μ g/天或24mg/年,则可能只需要小于100mg的微型胶囊。对于一个长期或重复使用的注射系统,胶囊的聚合物应该是可生物降解的,因而选用聚dl-乳酸作材料。在药物释放时,聚合物能在注射部位降解和消失。

聚合物按下法合成:80%dl-乳酸在140℃和压力100mmHg下进行聚酯化,然后在1mmHg与190℃—200℃条件下双聚物从反应混合物中升华出来。所得的结晶是外消

旋化合物,它在无水丙酮与苯中各结晶二次。如果熔点不在125℃—128℃范围内,仍需反复重结晶。纯化的二聚物在170℃的真空罐中聚合18至40小时,直至聚合物基本上成固体。聚合反应的催化剂是0.01%四苯基锡或0.03%氧化锌。产物的1%苯溶液的相对粘度从1.7到3.2,平均分子量范围是35000至120000。

采用溶剂蒸发法进行微型包裹。取5—6ml 34%的聚乳酸苯溶液与已知量的黄体酮置于装有搅拌器的100ml烧杯中于65℃低速(50rpm)搅拌。当黄体酮全部溶解在聚乳酸溶液中时,加入20ml 65℃的甘油,搅拌速度增加到800rpm使有机溶剂溶液均匀的分散在甘油中,搅拌持续5—6分钟蒸发部分有机溶剂。在1500ml烧杯中加入60ml新鲜制备的0.1%油酸钠溶液,以磁棒高速搅拌使烧杯底部形成旋涡,将甘油/聚乳酸/黄体酮混合液滴加入油酸钠溶液中,挥发去大部分剩余的溶剂使微囊硬化。通气10分钟后,加入100—200g冰块使温度降至10℃以下。混悬液立即在布氏漏斗上过滤,用400ml皂液洗涤,空气干燥放置过夜。用水洗去肥皂,空气干燥后过筛。制得的微囊于干燥和真空条件下贮藏。

通过调节药物与聚乳酸的比率可制得黄体酮含量不同的微型胶囊。提高包裹温度可以增加微囊对药物的负荷量,75℃时可制得含药量为50—56%的微囊。

黄体酮的释放速率在磷酸缓冲液和血浆

(下转第32页)

(上接第45页)

中测定, 血浆需除去纤维蛋白原及加入叠氮化钠防止细菌生长。微囊中的黄体酮在血浆中释放较快。实验结果表明, 如果微型包裹的目的是每天释放65 μ g的药物, 则200mg含54%黄体酮的微型胶囊可以此速率释放持续

4个月。

(Lim F. ed "Biomedical applications of microencapsulation"
CRC Press, Inc., Florida,
1984 PP 75—84

张奉生 摘译 梁文权 校)