

· 实验研究 ·

5-Fu/PLGA 微球的制备

沈正荣* 朱家慈 张伟军* 马 臻

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要 以可生物降解高分子材料乳酸-羟乙酸共聚物(PLGA)为载体, 以5-氟脲嘧啶(5-Fu)为活性药物, 用相分离-凝聚法制备了可供肿瘤动脉栓塞化疗用微球, 并进行了初步的微球体外药物释放试验。

关键词 乳酸-羟乙酸共聚物 5-氟脲嘧啶 相分离-凝聚法 动脉栓塞

肿瘤动脉栓塞化疗, 通过栓塞肿瘤的营养血管, 阻断肿瘤细胞的血供, 同时使药物能较长时间作用于靶细胞, 对肿瘤有明显的疗效。微球可用于动脉栓塞。用可生物降解高分子材料制成的含药微球, 在发挥栓塞、化疗双重作用的同时, 还有一些非生物降解微球所没有的优点, 如可控制栓塞时间以重复栓塞^[1], 降解生成的小颗粒能栓塞更细的血管, 减少侧枝循环的可能等^[2]。

乳酸-羟乙酸共聚物是一种合成的可生物降解高分子材料, 具有良好的生物相容性, 其降解速率可通过改变共聚物的组成来调节^[3]。本工作合成了可生物降解高分子材料乳酸-羟乙酸共聚物(PLGA), 同时以它为载体, 以5-氟脲嘧啶(5-Fu)为活性药物, 采用相分离-凝聚法制备了可供肿瘤栓塞化疗用的5-Fu/PLGA微球, 并进行了初步的微球体外药物释放试验。

1 材料和方法

1.1 PLGA的合成与表征

DL-丙交酯和乙交酯以一定的比例均匀混合后, 在辛酸亚锡引发下开环聚合^[4], 产物经二氯甲烷溶解、甲醇沉淀, 得PLGA。

所得PLGA用IR(NECOLET)和¹H-

NMR(JEOLFX90Q)进行结构表征, 并从¹H-NMR谱算得共聚物组成。另用乌氏粘度管, 25℃、氯仿为溶剂测其特性粘度。

制备微球用的PLGA, 批号为890526, 乳酸和羟乙酸组成为8:2, 特性粘度 $[\eta]=1.18$ dl/g。

1.2 微球的制备

1.0 g 5-Fu 混悬于含1% PLGA 和适量司盘80的30 ml 氯仿溶液中, 在匀速搅拌下缓慢滴加70 ml 石油醚, 待微球生成后, 再用70 ml 石油醚固化, 收集微球, 于室温下减压干燥后过筛, 再收集粒径105~180 μm 的微球。

1.3 含药量的测定

1.3.1 标准曲线的制备: 精密吸取适量5-Fu粉末, 用0.1 M HCl 溶解并稀释至100 ml, 梯度吸取此溶液后再稀释至10 ml, 于 $\lambda_{\max}$ 265 nm 处测定紫外吸收度A值, 线性回归后得标准曲线回归方程:

$$\begin{aligned} c(\text{mg}/100\text{ml}) \\ &= 2.0423A - 5.8457 \times 10^{-3}, \\ r &= 0.9997 \end{aligned}$$

1.3.2 含药量测定: 精密称取适量5-Fu/PLGA微球, 加入25 ml 0.1 M HCl, 60℃ 温热0.5 h 后过滤, 精密吸取滤液1 ml, 并

*沈正荣, 男, 31岁, 1983年毕业于浙江医科大学药学专业, 助理研究员, 主要从事药物生物降解控释系统的研究。

a、浙江医科大学药系92届毕业生

稀释至10 ml, 于 $\lambda_{\max}$ 265 nm处测定紫外吸收度, 用标准曲线回归方程计算药物含量。

1.3.3 回收率测定: 分别精密吸取适量5-Fu标准液, 加入系列已知含药量的5-Fu/PLGA微球样品中, 按上述含药量测定方法测定回收率, 平均回收率为99.7% (cv = 1.5%, n = 11)。

1.4 体外药物释放

1.4.1 标准曲线的制备: 标准曲线的制备方法类似于含药量测定中(1), 所不同的是用pH 7.4磷酸缓冲液作溶媒, 得到的标准曲线回归方程为:

$$c(\text{mg}/100 \text{ ml}) = 1.9039A - 2.2143 \times 10^{-2}, r = 0.9998$$

1.4.2 体外释药: 精密称取适量5-Fu/PLGA微球置透析袋内, 紧密封口后投入盛有500 ml pH7.4磷酸缓冲液的锥形瓶中, 在磁力搅拌下使瓶内溶液保持均匀, 定时从中取出1 ml溶液, 并稀释至10 ml, 于 $\lambda_{\max}$ 265nm处测紫外吸收度, 并换算成累积释放百分率。同时以5-Fu微晶做对照。

2 结果与讨论

2.1 微球的制备工艺

将5-Fu微粒混悬于PLGA的氯仿溶液中, 在搅拌下滴加石油醚, 同时使氯仿不断挥发, PLGA逐渐析出并沉积在5-Fu颗粒周围形成微球。实验中发现, 5-Fu在PLGA氯仿溶液中的均匀分散和滴加非溶剂时搅拌速度的控制是工艺的关键。5-Fu具有较强的亲水性, 而PLGA疏水性较强, 适量表面活性剂, 如司盘80的存在能使5-Fu较好地分散于PLGA中, 有利于微球的形成。在滴加非溶剂时须严格控制搅拌速度, 过慢, 形成的微球颗粒较大且非球形; 过快, 则由于氯仿挥发较快, 微球形成后不及固化而易相互粘连。

在适量表面活性剂存在下, 控制搅拌速

度, 可制得粒径均匀的5-Fu/PLGA微球 (Table 1)。由表可见, 本实验制备的微球其粒径分布和含药量有较好的重现性, 70%的微球粒径在105~180 μm 范围。

表1 微球粒径分布和含药量*

批号	粒径分布			含药量** (%)
	<105 μm (%)	105—180 μm (%)	>180 μm (%)	
920408	6.68	74.49	18.53	57.17
920410	7.63	72.55	22.57	58.79
920411	6.41	70.64	22.95	56.54
920415	7.61	74.95	17.43	57.44
920421	6.00	73.53	22.47	59.06

* 搅拌速度: 800 r.p.m.

** 105—180 μm 微球的含药量

2.2 含药量测定

考虑到所用载体PLGA的玻璃化温度在55℃左右, 在含药量测定中, 将微球加热到60℃使PLGA软化, 同时使用0.1 M HCl作提取液促进微球中碱性药物5-Fu的释出, 从而准确地进行含药量的测定。用相分离法制备的微球, 含药量常为20—80%, 本实验制备的5-Fu/PLGA微球, 含药量近60%。

2.3 体外药物释放

微球中药物的释放, 通过扩散或因聚合物降解。药物和载体的理化性质、药物和载体的结合形式、微球的形状大小和释放环境、介质等均可影响药物的释放速率。5-Fu/PLGA微球体外药物释放曲线见图1。

图1表明, 和对照的5-Fu微晶相比, 微球具有明显的缓释作用。由于体外释药试验时间较短, 在这么短的时间内, PLGA微球不可能发生降解^[6], 释放主要通过5-Fu的扩散进行。

文献报道, PLGA微球体内降解行为与体外相似^[6]。关于5-Fu/PLGA微球栓塞肿瘤动脉的动物实验和进一步的研究工作现正

在进行之中。

参 考 文 献

- 1 Bechal N, et al.: Radiology, 1986, 61, 601
- 2 周捷等: 上海医学, 1985, 8(11), 667.
- 3 Reed A M, et al.: Polymer, 1981, 22, 494.
- 4 Gilding D K, et al.: Polymer, 1979, 20, 1459.
- 5 Zhu J H, et al.: J. Appl. Polym. Sci., 1991, 43, 2099.
- 6 周明兴等: 生物医学工程学杂志, 1990, 7(2), 127

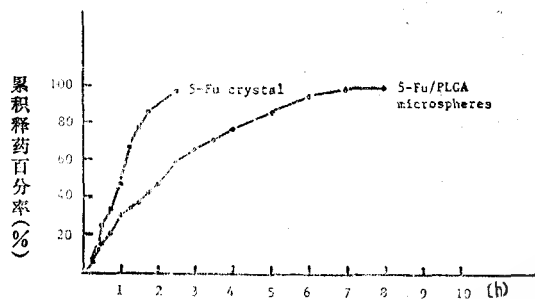


图 1 5—Fu/PLGA 微球体外药物释放曲线

Preparation of Poly (DL-lactide-co-glycolide) Microspheres Containing 5-Fluorouracile

Shen Zhengrong, Zhu Jiahuei, Zhang Weijun, Ma Zheng

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

Abstract An attempt is being made to develop poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres containing 5-fluorouracile (5-Fu) as a new anticancer preparation for tumour arterial chemoembolization therapy.

Thus, PLGA was synthesized by ring-opening polymerization of DL-lactide and glycolide, and PLGA microspheres containing 5-Fu were prepared by a phase separation and deposition process.

Key words Poly (DL-lactide-co-glycolide) 5-Fluorouracile Microspheres