

· 医院药学 ·

丙交酯—乙交酯共聚物组成比的不同对微球释药速率的影响

(浙江省医学科学院药物研究所, 杭州市310013) 周芝芳 周明兴 沈文照

提要 二种组成比不同的丙交酯—乙交酯共聚物以溶剂挥发法制成含炔诺酮的微球。通过体外释药、大鼠注射部位药物残留量的测定及大鼠动情周期抑制试验。证明药物用共聚物 PLGA 制成微球,能延缓炔诺酮的释放。体内实验显示微球能显著延长大鼠动情周期抑制的时间。且随着共聚物中 GA 比例的增加,炔诺酮的释药速率加快。

关键词 微球;炔诺酮;PLGA;释药速率

近年来,随着医用高分子材料的开拓和生物药剂学的发展,控释给药系统的研究开发十分活跃。以生物可降解聚合物为载体的药物控释体系的研究尤其引人注目。以聚乳酸及丙交酯—乙交酯共聚物为载体的含甾体激素的微球注射剂的研究,在国外已有许多报道^[1,3]。本文以不同组成比的丙交酯—乙交酯为载体,制成含炔诺酮的微球,考察了组成比的不同对微球中药物释放速率的影响。

实验方法

一、材料和仪器

丙交酯—乙交酯共聚物(PLGA)。由浙江大学化学系和本院高分子合成组提供。

炔诺酮(NET)。含量97%。仙居制药厂。
PVA-124。日本进口分装。

DU-7分光光度计。Beckman 公司
SHZ-82型水浴恒温振荡器。江苏太仓。

二、实验方法

(一) 炔诺酮微球的制备

采用溶剂挥发法^[4]制备。称取一定量的

PLGA 和 NET,溶于二氯甲烷中,加入至持续搅拌着的 PVA 溶液中,形成 o/w 乳滴。在一定温度下,不断搅拌,使溶剂挥发,待微球固化后,水洗,室温真空干燥,得白色粉末状微球。经钴—60(剂量10 kGy),辐射灭菌后备用。

(二) 微球中 NET 的含量测定

精密称取微球适量。用无水乙醇提取后,按中国药典1985版二部260页进行测定。

(三) 炔诺酮微球的体外释药

参照 Beck^[5]等方法,以 27.5% W/V 乙醇溶液为释放溶媒。称取一定量的微球(含 NET 4 mg),用多层茶叶滤纸袋包好,悬挂在磨口瓶中,加入 50 ml 溶媒,在 37°±1℃ 的水浴恒温振荡器中,作水平振荡。振幅 4 cm,每分钟60次。间隔一定时间取样,按紫外分光光度法,在波长247 nm 处进行测定。然后,按标准曲线方程计算出微球中炔诺酮的累积释放百分率。

(四) 大鼠注射部位药物残留量的测定

选用 SD 大鼠,体重160—200 g。将精密称定的微球混悬于 1 ml (含 1% 羧甲基纤

维生素钠和0.2%吐温-80)生理盐水中,用8号针头注入大鼠一侧后腿腓肠肌内。注射后测定容器和注射器中残留的炔诺酮的量,计算出实际注射剂量。定时杀死大鼠。取下整个后腿,仔细地将微球包块与周围组织分离。然后将包块剪碎,用无水乙醇提取后,按紫外分光光度法,在波长240 nm处测定炔诺酮的量。

(五) 大鼠动情周期抑制试验

1. 分别精密称取炔诺酮原料药和微球若干份。混悬于含1%羧甲基纤维素钠和0.2%吐温的生理盐水1 ml中,备用。

2. 采用SD雌性大鼠,体重160—200 g,每天做阴道涂片进行观察。从中挑选动情周期规则的大鼠,分成三组。用8号针头将上述混悬液注入大鼠后腿肌肉内。注射后测定容器及注射器中残留的炔诺酮的量,计算出实际注射剂量。从给药后第二天起,每天定时作阴道涂片检查,以涂片中角化细胞出现,作为动情周期恢复之日。将抑制动情周期的天数减去2,作为药物实际抑制动情周期的总天数。

结果与讨论

一、二种组成比不同的共聚物 PLGA(9:1)和 PLGA(8:2),用溶剂挥发法制备含炔诺酮的微球时,在相同条件下,得到的微球性状基本相同。均为光滑园整的小球。微球的得率在70—80%;炔诺酮的收得率在65—70%。

二、炔诺酮微球的体外释药特性

用 PLGA(9:1)和 PLGA(8:2)为载体制备的炔诺酮微球的体外释药曲线见图1。

将累积释放百分率对时间平方根作线性回归,求出 t_{90} 值。结果, PLGA(9:1)-NET 微球为 30.76 ± 4.49 小时, $r = 0.9976 \pm 0.0024$; PLGA(8:2)-NET 微球为 17.22 ± 1.72 小时, $r = 0.9493 \pm 0.014$ 。两者经 t 检

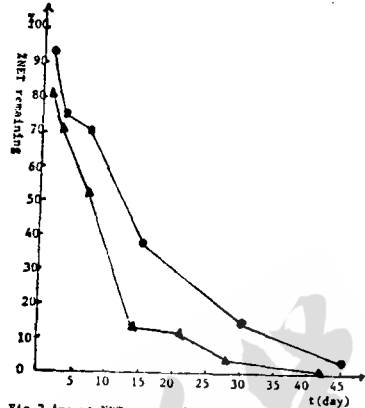


Fig.2 Amount NET remained in the site of injection after administration of 80mg PLGA microspheres containing 20% NET

图1 炔诺酮微球的体外释药曲线

(释放液: 27.5% W/V 乙醇溶液)

● 炔诺酮微品

▲ PLGA(8:2)-NET 微球 [PLGA(8:2) $\eta = 1.24$]

■ PLGA(9:1)-NET 微球 [PLGA(9:1) $\eta = 1.01$]

验 $P < 0.01$ 。表明两者有显著性差异。说明 LA 与 GA 组成比不同,对体外的释药速率影响较大,GA 的比例越高,释药速率越快。

三、大鼠注射部位炔诺酮残留量的测定

炔诺酮微球注入大鼠后腿腓肠肌内后,于不同时间测得的炔诺酮残留量见图2。

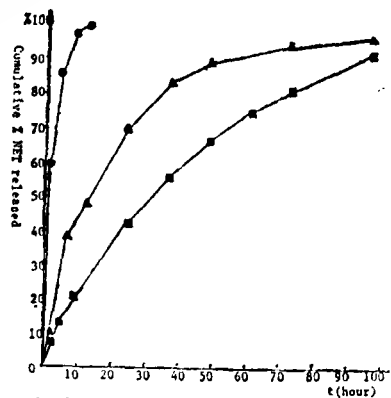


Fig.1 In vitro NET release profile of PLGA microspheres in 27.5% (w/v) ethanol solution

图2 不同时间在大鼠注射部位炔诺酮的残留量

● PLGA(9:1)-NET 微球

▲ PLGA(8:2)-NET 微球

从图2可见 PLGA(8:2)-NET 微球在大鼠体内的释药速率比 PLGA(9:1)-NET 微球快。前者在30天时,注射部位的药物残留量仅为注射剂的3%左右,45天后已基本测不到残留的炔诺酮。而 PLGA(9:1)-NET 微

球在45天时,注射部位的药物残留量为注射剂量的3.86%,在90天时还能测到1%左右。

四、大鼠动情周期抑制试验:

PLGA-NET 微球的大鼠动情周期抑制的时间见表2。

表2 LA/GA组成比不同的PLGA-NET 微球大鼠动情周期抑制时间

样 品	动物数 (只)	给药剂量 (mg/只)	抑制时间 (天)	
NET 原料(粉末)	10	16*	26.44 ± 4.2	
PLGA(9:1)-NET 微球	13	16.99 ± 0.83	44.92 ± 11.14	P < 0.01
PLGA(8:2)-NET 微球	12	16.22 ± 1.41	34.67 ± 9.15	P < 0.05

* NET粉末是以混悬剂的体积计算的剂量的。

统计结果表明,微球组与NET粉末组之间均有显著性差异。说明药物微球化后,能显著延长药物在体内的作用时间。PLGA(9:1)-NET 微球与 PLGA(8:2)-NET 微球之间亦有非常显著性差异(P < 0.01)。说明随着GA比例的增加,微球在体内的释药速度加快,药物在体内作用持续时间缩短。因此,可以根据药物的性质及临床需要,选择LA/GA组成比不同的PLGA来制备生物可降解的缓释制剂,以满足临床用药的需要。

致谢 浙江大学化学系吴兰亭老师及本院合成室朱家熹、沈正荣同志提供PLGA材料,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Beck LR. et al, *Biology of Reproduction* 1983, 28:186
- [2] Beck LR. et al, *Am. J. Obstet Gynecol* 1983, 147:815
- [3] Grubb, G. S. et al, *Fertility and Sterility* 1989, 51:803
- [4] 周芝芳等. *医药工业*, 1988, 19:106
- [5] Beck, CR. et al, *Long-Acting Steroid Contraception*, ed, by Mishell R. 1983, P 175-199. Raven Press New York.

The effects of Different Lactide-co-Glycolide Ratio of PLGA on the Rate of NET Release in Vitro and in Vivo

Zhou Zhifang Zhou mining Shen Wenzhao

(Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, 310013)

Abstract

The different lactide-co-glycolide ratio of the PLGA microspheres containing NET was prepared by a solvent-evaporation process.

The NET release from microspheres in vitro and the NET remaining in the site of injection after administration of microspheres were measured.

Results indicated that the microencapsulation of NET in copolymer provided an effective method for retarding the rate of NET release.

In vivo performance of the microspheres showed that the NET microspheres can significantly prolong the duration of estrus suppression in rats. And increasing the ratio of glycolide in PLGA causes a corresponding increase of NET release rate in vitro and vivo.

Key words microsphere, release rate, PLGA, norethisterone (NET)